

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Rigorózní práce

Vliv kluzných látek na parametry rovnic lisování

Influence of Skid Substances to Compression Equations Parameters

Vedoucí rigorózní práce: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Vedoucí katedry: Doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc.

Hradec Králové, 2010

Mgr. Markéta Linková

Úvodem své rigorózní práce bych chtěla poděkovat doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení a užitečné rady, dále také Mgr. Romanu Adámkovi a paní Lence Svobodové za pomoc při získávání a zpracování výsledků.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

Obsah:

1. Úvod	5
2. Teoretická část	7
2.1. Rovnice lisování	7
2.1.1. Popis jednotlivých rovnic lisování	7
2.1.2. Nové rovnice lisování	10
2.2. Vliv faktorů ovlivňujících parametry rovnic lisování	12
2.2.1. Velikost částic	12
2.2.2. Typ látky	18
2.2.2.1. Polymery	18
2.2.2.2. Polyethylenglykoly	23
2.2.2.3. Kovy	29
2.2.3. Vlhkost	31
2.2.4. Hustota	33
2.2.5. Tvorba pelet	38
2.2.6. Granulace	52
2.2.7. Trn	57
2.2.8. Rychlost lisování	60
2.3. Úkol práce	72
3. Experimentální část	73
3.1. Použité suroviny	73
3.2. Použité přístroje a zařízení	74
3.3. Postup práce	75
4. Tabulky a grafy	79
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům	80
4.2. Tabulky	81
4.3. Grafy	112
5. Diskuse	130
6. Závěr	133
7. Abstrakt	135
8. Literatura	137

1.Úvod

Tablety patří k nejčastěji používaným lékovým formám. Jedná se o tuhé, mechanicky pevné přípravky, které mohou mít různý tvar a mohou být aplikovány různým způsobem.

Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny. Tabletovina se připravuje buď prostým smícháním léčiv a pomocných látek v daném poměru nebo smícháním granulátu s pomocnými látkami. Hlavní pomocnou látkou v tabletách jsou plniva. Plniva ovlivňují lisovatelnost tablet, vnitřní strukturu výlisku a výsledné vlastnosti tablet, především pevnost a rozpad tablet. Mezi nejčastěji používaná plniva při přímém lisování tablet patří mikrokrytalické celulosy. Velmi často se používá typ Avicel PH 102, který vykazuje vhodnou sypanost a lisovatelnost. Mezi další pomocné látky při výrobě tablet patří pojiva, vlhčiva, hygroskopické látky, smáčedla, rozvolňovala a kluzné látky.

Kluzné látky zahrnují klouzadla a mazadla. Klouzadla i mazadla se přidávají k hotovému granulátu nebo k suché práškovité směsi a adsorbují se na povrchu zrn granulátu. Účinek klouzadel se projeví ve fázi plnění matrice tabletovinou a v první fázi předlisování tablety. Při plnění matrice klouzadla snižují tření mezi zrny granulátu navzájem a mezi zrny granulátu a stěnou násypky, a tím způsobují rovnoměrné plnění matrice tabletovinou. Dále ve fázi předlisování klouzadla snižují tření, a tím usnadňují rovnoměrné uspořádání zrn granulátu. Mezi nejčastěji používaná klouzadla patří mastek (hydratovaný křemičitan hořečnatý) nebo koloidní oxid křemičitý. Oproti klouzadlům se účinek mazadel projeví ve fázi lisování tabletoviny a ve fázi vysouvání tablety z matrice. Mazadla odvádějí teplo vzniklé při lisování tabletoviny a zabraňují adhezi tabletoviny na trnech tabletovacích lisů. Dále při vysouvání tablety z matrice mazadla snižují tření mezi tabletou a maticí. Mezi nejčastěji používaná mazadla patří stearan hořečnatý, stearan vápenatý, kyselina stearová, laurylsíran sodný, polyethylenglykol.

Plniva jsou často hodnocena pomocí rovnic lisování. Všeobecně používané rovnice lisování popisují objemovou redukci materiálu při působení lisovacího tlaku. Parametry vypočítané z rovnic slouží k charakterizaci lisovaného materiálu.

V této rigorózní práci bylo mým úkolem hodnotit vliv kluzných látek – klouzadla (mastek) a mazadla (stearan hořečnatý) na lisovatelnost tablet pomocí parametrů z dvouexponenciální a trojexponenciální rovnice lisování.

2. Teoretická část

2.1. Rovnice lisování

2.1.1. Popis jednotlivých rovnic lisování

Lisovací proces můžeme charakterizovat pomocí rovnic lisování. Rovnice lisování vyjadřují závislost výšky, objemu nebo hustoty sloupce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Parametry získané z rovnic slouží k charakterizaci lisovaného materiálu nebo ke studiu mechanismu lisovacího procesu. Zároveň mohou parametry sloužit k rozlišení jednotlivých fází lisovacího procesu, kdy převládá jeden mechanismus redukce objemu hmoty, a to redukce interpartikulárních pórů, redukce intrapartikulárních pórů nebo redukce tuhé látky bez pórů.

K nejstarším rovnicím lisování patří rovnice podle **Walkera** (Walker 1923) a **Balshina** (Balshin 1949). Rovnice vyjadřují závislost relativního objemu lisované hmoty na dekadickém nebo přirozeném logaritmu použitého lisovacího tlaku. Konstanta **A₄** (**A₅**) vyjadřuje počáteční objem lisovaného materiálu a konstanta **k₄** (**k₅**) je rychlostní konstanta charakterizující celý proces objemové redukce. Pouze ve fázi předlisování a v části fáze plastické deformace je průběh křivky lineární. Křivka má klesající tendenci od objemu V_0 k objemu V_{MAX} .

Rovnice podle

Walkera :

$$\frac{V}{V_{MAX}} = -k_4 \log CP + A_4$$

Balshin:

$$\frac{V}{V_{MAX}} = -k_5 \ln CP + A_5$$

Následující tři rovnice (Heckel, Ge, Panelli a Filho) popisují vztah mezi lisovacím tlakem a redukováným objemem ($V/V - V_{MAX}$). Tyto rovnice se vzájemně liší metodou linearizace.

Nejvíce používaná je **Heckelova rovnice** (Heckel, 1961).

$$\ln\left(\frac{V}{V - V_{MAX}}\right) = k_6 P + A_6$$

Model rozlišuje tři fáze během lisovacího procesu. Nízkým lisovacím tlakům (fáze předlisování) odpovídá nelineární část v Heckelově křivce. Pro tuto fázi můžeme z parametru A_6 vypočítat parametr B , který popisuje redukci objemu ve fázi předlisování (Kochhar, 1995).
 $B = A_6 - (1/1 - D_0)$

D_0 je relativní hustota lisované látky při nulovém lisovacím tlaku. Ve druhé fázi probíhá plastická deformace, která je charakterizována pomocí parametru k_6 (materiálová konstanta, vyjadřuje změnu objemu materiálu v průběhu plastické deformace). Této části odpovídá lineární část Heckelovy křivky. Třetí a zároveň poslední fázi představuje zhuštění stlačeného materiálu.

Ge (Ge, 1995)

V této rovnici je parametr objemové redukce i aplikovaný tlak ve tvaru dekadického logaritmu.

$$\log\left[\ln\left(\frac{V}{V - V_{MAX}}\right)\right] = k_7 \log P + A_7$$

Panelli, Filho (Panelli, Filho 1998)

$$\ln\left(\frac{V}{V - V_{MAX}}\right) = k_8 \sqrt{P} + A_8$$

Velmi často používaná je rovnice **Kawakita** a **Lüdde** (Kawakita, Lüdde, 1970). Konstanta **C₉** představuje stupeň objemové redukce.

Konstanta **A₉** popisuje stlačitelnost materiálu ($A_9 = C_9$ při nekonečně velkém lisovacím tlaku).

Konstanta **1/B₉** vyjadřuje kohezivní vlastnosti materiálu

$$\frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{A_9 k_9 P}{1 + k_9 P} = C_9$$

$$\frac{P}{C_9} = \frac{1}{A_9 B_9} + \frac{P}{A_9}$$

Rovnice lisování podle autorů **Cooper-Eaton** (1962)

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_{MAX}} = A_1 e^{-\frac{k_1}{P}} + A_2 e^{-\frac{k_2}{P}} + y_0$$

Tato rovnice byla vyvinuta pro lisování keramických materiálů. Rovnice je dvouexponenciální a posuzuje proces lisování jako proces, ve kterém dochází ke dvěma dějům - k přeskupení částic během předlisování materiálu a následně k plastické deformaci materiálu. V první fázi pronikají částice do pórů o větší velikosti než je velikost částic. Ve druhé fázi částice pronikají do pórů, které jsou menší, než je velikost částic. Při pronikání částic dochází k redukci pórů, tzn. k vytlačování vzduchu. Parametr **A₁** vyjadřuje podíl objemové redukce během předlisování materiálu. Parametr **A₂** vyjadřuje podíl objemové redukce ve fázi plastické deformace materiálu. Přitom platí: $A_1 + A_2 = 1$. Pokud je součet obou parametrů větší než 1, potom výlisek bez pórů může vzniknout při nižším lisovacím tlaku, Konstanty **k₁** a **k₂** jsou rychlostní konstanty pro dva děje během lisování materiálu a parametr **y₀** představuje objem stlačeného materiálu při maximálním lisovacím tlaku. Bylo zjištěno, že tato rovnice popisuje lisovací proces krystalických farmaceutických pomocných látek, pro polymerní látky je již nevyhovující.

2.1.2. Nové rovnice lisování

Nové rovnice lisování (dvouexponenciální, trojexponenciální)

Základem pro odvození nových rovnic byla právě rovnice Cooper-Eaton. V rovnici představuje redukce objemu $(V_0 - V) / (V_0 - V_{MAX})$ hodnotu v rozmezí 0-1.

Pro výpočty v Cooper-Eatonově rovnici je potřeba znát hodnotu V_{MAX} , která představuje objem stlačeného materiálu při nulové pórovitosti. Je obtížné zjistit hodnotu V_{MAX} a při použití různých metod byly často získány odlišné hodnoty V_{MAX} pro určitý materiál. Proto je vhodné parametr V_{MAX} z rovnice eliminovat a dosadit do rovnice podíl objemů, tedy V/V_0 (bude zachováno stejné rozmezí hodnot 0-1).

Ve farmacii se používají dvě skupiny materiálů s odlišným chováním při lisování. První skupinu tvoří krystalické anorganické nebo organické sloučeniny (hydrogenfosforečnan vápenatý, manitol, laktosa). Lisování těchto materiálů probíhá ve dvou fázích – dochází k redukci interpartikulárních pórů a k redukci tuhé látky bez pórů.

Druhou skupinu tvoří materiály, jejichž částice mají ve své struktuře intrapartikulární póry, jedná se o polymerní látky. Lisování polymerních látek probíhá ve třech fázích: probíhá redukce interpartikulárních pórů, redukce intrapartikulárních pórů, redukce tuhé látky bez pórů.

Dnes používané modely lisování předpokládají, že na začátku lisování od nulového lisovacího tlaku probíhá fáze předlisování, která je charakterizována přeskupením částic, a při určité hodnotě lisovacího tlaku tato fáze skončí a současně se začíná projevovat plastická deformace materiálu.

Nový model dvouexponenciální a trojexponenciální rovnice předpokládá, že oba případně všechny tři mechanismy objemové redukce začínají současně od nulového lisovacího tlaku a dosahují svého maxima při různém lisovacím tlaku.

Rovnice dvouexponenciální:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{t_1}P} + A_3 e^{-\frac{1}{t_3}P} + y_0$$

Rovnice trojexponenciální:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{t_1}P} + A_2 e^{-\frac{1}{t_2}P} + A_3 e^{-\frac{1}{t_3}P} + y_0$$

2.2. Vliv faktorů ovlivňujících parametry rovnic lisování

Řada faktorů ovlivňuje proces lisování a má vliv na hodnoty parametrů rovnic lisování. Jsou to především velikost částic, hustota, typ lisované látky, vlhkost, způsob granulace, typ a rozměry lisovacího trnu, rychlost lisování a podobně. Mechanismus redukce objemu směsi prášků je silně závislý na použitých materiálech. V některých případech je také možné předurčit lisovací chování směsí plniv.

2.2.1 Velikosti částic

Jak ovlivňuje velikost částic lisovaného materiálu pevnost výlisku sledovali ve své práci **J.A.Hersey** a **J.E.Rees** ^{1.)}. Použili dvě metody ke studování pevnosti výlisku pro různé velikosti částic lisovaného materiálu, konkrétně chloridu sodného a laktosu. Obě metody umožnily určit, zda velikost částic má vliv na pevnost výlisku a také umožnily vypočítat hodnotu podlehnutí tlaku, díky které můžeme určit mechanismus zhuštění pro individuální prášky.

Pro tento experiment byly použity následující látky: chlorid sodný (velikost částic 4,2 μm , 58 μm , 665 μm a 925 μm) krystalická laktosa (velikost částic 2; 22; 36; 42,5; 54 a 115 μm) a sprejově sušená laktosa (velikost částic 2; 22; 36; 42,5; 69,5 a 115 μm). Jednotlivé velikostní frakce byly odděleny pomocí sítování a jemné frakce byly získány pomocí fluidního mletí. Velikost částic byla zkontrolována mikroskopickou metodou. Objem při nulovém tlaku byl určen tak, že se nasypal vzorek prášku do 25 ml odměrného válce pod úhlem 45°. Objemy při odpovídajících tlacích byly získány pomocí změření rozměrů tablet vyjmutých z tabletovacího stroje. Prášek byl ručně plněn do dutiny matrice o průměru 12 mm. Dále pro modelový systém byla použita matrice o průměru 25,4 mm. V tomto modelovém systému byly lisovány koule a kužely oceli a nylonu v hydraulickém lisu.

Data získaná při lisování byla použita pro analýzu pomocí Kawakitovy a Heckelovy rovnice.

Kawakitova rovnice:

$$C = (V_o - V) / V_o = (a \cdot b \cdot P) / (1 + b \cdot P)$$

$$P/C = 1/a \cdot b + P/a$$

a, b jsou konstanty

V_o = je původní objem prášku

V = objem při tlaku P

Heckelova rovnice:

$$\ln(1/1-D) = KP + A$$

kde D je relativní hustota při tlaku P

K je převrácená hodnota k pevnosti a A je funkcí původního objemu.

Kawakitova rovnice je založena na původním objemu V_o , zatímco Heckelova rovnice je založena na objemu při nekonečném tlaku. Analýza pomocí Kawakitovy rovnice ukázala dobrý lineární vztah obzvlášť pro malé částice a při vysokých tlacích, ale pro velké částice a při nízkých tlacích byly výsledky kolísavé. Odůvodnění je takové, že malé zhuštění výlisku při nízkých tlacích má za následek neurčitou hodnotu P/C . Díky tomu, že bylo dosaženo linearity, může být tato rovnice použita pro předurčení zhuštění materiálu o různé velikosti částic.

Analýza pomocí **Heckelovy rovnice** také prokázala dobrou linearitu, ale až když bylo dosaženo určité hladiny lisovacího tlaku. Zatímco pro odlišné velikosti částic chloridu sodného jsou oddělené křivky, pro laktosu jsou křivky identické při tlaku nad $500 \text{ kg} \cdot \text{cm}^{-2}$ pro všechny velikosti částic. Velikost částic má vliv na zhuštění částic chloridu sodného, ale neovlivňuje zhuštění laktosy. Znalost pravé hustoty a hodnoty podlehnutí tlaku společně s původní hustotou mohou umožnit objasnění celého procesu lisování a mohou také předurčit relativní hustotu výlisku při vysokých tlacích.

V modelové studii byly lisovány koule a kužele oceli a nylonu v hydraulickém lisu. Olovo bylo zvoleno jako materiál, který se deformuje plasticky, zatímco nylon je viskoelastický.

Pomocí Heckelovy rovnice je možné vypočítat hodnoty průměrného podlehnutí tlaku pro chlorid sodný a laktosu. Z vypočítaných hodnot vyplývá, že plastická deformace se vyskytuje při nižším tlaku u chloridu sodného než u laktosy, která podstupuje převážně křehké zlomy. Při porovnání dvou metod tedy Kawakitovy a Heckelovy pro zhuštění částic o různé velikosti je zřejmé, že Heckelova rovnice je více užitečná a může poskytnout informace o mechanismu zhuštění prášku.

Materiál	P_y (kg.cm ⁻²)
Chlorid sodný	947-1424
Laktosa	1776
Ocel	321
Nylon	1110

Také další vědci sledovali, jak velikost částic ovlivňuje lisovatelnost materiálů. Jedná se například o studii autorů **Mirjan Djurić, Radmil Marinković-Nedučin, Jonjaua Ranogajec a Miroslav Radeka** ^{2.)}. Jejich úkolem bylo posoudit, zda celkové deformační napětí částic závisí na velikosti částic přítomných v systému. Pro tuto studii použili 6 frakcí prášků o definované velikosti částic. Pro každou frakci částic byly vypočítány parametry z Heckelovy rovnice lisování a tyto parametry autoři použili k posouzení deformačního napětí částic.

Autoři této studie použili rozpráškované keramické materiály ze série surovin určených pro průmysl (SiO₂, Al₂O₃, Fe₂O₃, CaO, MgO, Na₂O, K₂O). Keramické prášky byly pomocí síťování rozděleny do 6 frakcí o definovaném rozmezí velikosti částic. U každé frakce částic byla provedena základní fyzikální a chemická charakterizace. Byla určena povrchová plocha částic a pyknometricky byla určena hustota prášku. Dále bylo určeno chemické složení jednotlivých frakcí a pomocí zobrazovací elektronové mikroskopie byla zkoumána mikrostruktura. Prášky byly lisovány na Instron-lisu 1122 s rychlostí razidla 50 mm/min a lisovacím tlakem do 31,5 MPa. Rozměry matrice byly následující: průměr 7 mm a hloubka 5,5 mm. Ze známé výšky a hmotnosti tablety a z rozměrů matrice byla vypočítána hustota výsledného výlisku. Pro každý vzorek byla vypočítána relativní hustota, a to tak, že hustota výlisku byla vydělena pravou hustotou prášku, která byla určena pyknometricky.

Data o lisování byla tedy analyzována pomocí **Heckelovy rovnice**. Pořadí hodnot deformačního napětí (σ_d) pro frakce velikostí částic bylo shodné s pořadím reciproké hodnoty konstanty K z Heckelovy rovnice, tedy k $1/K$ (pořadí bylo opačné k pořadí hodnot K, $1/K = P_y$, $1/K \approx \sigma_d$).

Mechanismus stlačení anorganických prášků může být pomocí elastické nebo plastické deformace nebo pomocí křehkých zlomů. Pro keramické prášky není typická elastická deformace, podléhají tedy plastické deformaci nebo křehkým zlomům. Oba tyto mechanismy mohou být vyčísleny odpovídajícím deformačním napětím. Je definován okamžik, kdy se tažné chování (σ_p) přemění na křehké (σ_b) $\sigma_p = \sigma_b$

Před tímto okamžikem je dominantní plastický tok (závisí na podlehnutí napětí $\sigma_p = \sigma_y$), zatímco později se objevují křehké zlomy (závisí na tuhosti materiálu-vyjádřené konstantou K_{IC} , a na velikosti částic-vyjádřené průměrem částic d). Křehké deformační napětí je tedy funkcí obou, tuhosti materiálu i velikosti částic. $\sigma_b = A K_{IC} / (d)^{0.5}$ Konstanta A závisí na geometrii. Z rovnice je zřejmé, že vzestup průměru částic (d) způsobuje pokles deformačního napětí, které je vyžadováno pro křehké zlomy. Proto je rozbití velkých částic mnohem snazší než rozbití malých částic. Na druhou stranu projevují malé částice plasticitu, protože napětí plastické deformace (σ_p) je mnohem menší než napětí křehké deformace.

Pomocí Heckelovy rovnice může být předurčeno průměrné deformační napětí materiálu $\ln(1/1-D) = KP + B = (1/\sigma_p) P + B$

Předpoklad, že reciproká hodnota $K \rightarrow 1/K$ je číselně rovna průměrnému podlehnutí napětí, je platný pro zaručené plastické materiály, tedy pro tažné kovy a polymery.

Pro materiál, který se deformuje oběma mechanismy, tedy plastickou deformací i křehkými zlomy, musí rovnice obsahovat σ_d = deformační napětí částic. Parametr σ_d může představovat plastické deformační napětí nebo deformační napětí křehkých zlomů nebo kombinace obou dvou.

Obecná rovnice: $D = 1 - \exp \{ - (1/\sigma_d) P + B \}$

Frakce č.1 obsahovala nejmenší částice. Tato frakce představuje nejvyšší odpor k působení tlaku (nejvyšší hodnota σ_d , tato hodnota odpovídá plastické deformaci). S rostoucím průměrem částic od 0,09 do 0,5 mm odpor prášku ke stlačení klesá, což naznačují menší hodnoty σ_d . Mohlo by to být v důsledku křehkých zlomů částic.

V této studii byla pozorována nepravidelnost u **frakce č. 2** (částice 0,09-0,2 mm). Tato frakce měla velmi nízké hodnoty deformačního napětí, nižší hodnoty než které bychom mohli očekávat u této frakce podle vztahu průměr částic (d) - deformační napětí (σ_d). Rozdíly v chemickém složení u této frakce nebyly významné. Důvod pro toto chování frakce č. 2 byl v geometrii částic. Pomocí zobrazovací elektronové mikroskopie bylo prokázáno, že částice této frakce mají největší povrchovou plochu a frakce má nejnižší hustotu. To znamená, že tato frakce měla největší porozitu a tím největší objem pórů.

Autoři této studie popsali proces lisování keramických prášků pomocí Heckelovy rovnice. Heckelova rovnice může být použita pro odhad středního deformačního napětí pro jednotlivé frakce částic. Byl zjištěn vzájemný vztah mezi středním průměrem částic a deformačním napětím. Bylo prokázáno, že vzestup velikosti částic způsobí pokles deformačního napětí a tímlepší lisovatelnost frakcí, které obsahují takové částice. Autoři předpokládali, že přítomnost pórů uvnitř částic způsobí snazší rozbití částic a tímlepší lisovatelnost.

Frakce č.	Průměr částic (d)	K ($\times 10^{-2}$)	B	$1/K \approx \sigma_d$
1	0,06 - 0,09	1,3503	0,5005	74,06
3	0,2 - 0,315	1,6521	0,5730	60,53
4	0,315 - 0,4	1,7632	0,5762	56,72
6	$> 0,5$	1,7805	0,5813	56,16
5	0,4 - 0,5	2,2617	0,5672	44,21
2	0,09 - 0,2	2,2305	0,7183	44,83

K = sklon z rovné linky Heckelovy křivky

B = konstanta z Heckelovy rovnice

$1/K$ = podlehnutí tlaku

σ_d = deformační napětí

Fyzikální a chemická charakterizace frakcí

Frakce číslo	Průměr částic (mm)	Hustota (kg/m ³)	Povrchová plocha (m ² /g)	Chemické složení %						
				SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
1	0,06 - 0,09	3020	13,1	52,9	15,4	2,7	8,8	4,3	1,0	2,2
2	0,09 - 0,2	2330	15,3	52,3	14,6	2,8	8,9	4,1	1,4	2,4
3	0,2 - 0,315	2700	15,2	52,6	14,3	3,4	9,0	4,4	1,1	2,2
4	0,315 - 0,4	2700	14,4	54,2	15,0	3,0	6,7	5,1	1,3	2,1
5	0,4 - 0,5	2700	14,8	53,5	16,0	2,3	7,4	4,0	1,4	2,4
6	> 0,5	2700	14,5	53,7	15,0	3,1	7,1	3,9	1,5	2,3

2.2.2. Typ látky

Na lisovatelnost materiálu má také vliv to, o jaký materiál se jedná. Důležitá je mikroskopická struktura látky.

2.2.2.1. Polymery

C.Ferrero a **M.R.Jiménez-Castellanos** ^{3.)} zkoumali vztah mezi fyzikálními a strukturálními vlastnostmi polymerů a chováním polymerů při lisování. Pro studii zvolili semisyntetické deriváty polymerů. Tyto kopolymery byly syntetizovány pomocí volné radikálové kopolymerizace **MMA** (=methylmethakrylat) a různých karbohydrátů (hydroxypropyl škrob = **HS**, karboxymethylškrob = **CS**, hydroxypropylcelulosa = **HC**). Získané produkty byly sušeny dvěma různými metodami.

OD produkty byly sušeny ve vakuové peci při 5-10 mmHG a 50° C do konstantní hmotnosti. Tyto produkty byly následně rozemlety v mlýnu.

FD produkty byly vystaveny mrazovému sušení. To zahrnuje proces zmrazení na -20 °C po 24 hodin a následně sublimační proces při 100 mTorr a -50°C dokud nebyl získán práškový produkt. Před použitím byly materiály uskladněny při konstantní relativní vlhkosti 40% při pokojové teplotě 20°C.

Byla **provedena** analýza velikosti částic pomocí vibračního síťového třepače se sítý 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 25μm. Byla zjištěna distribuce velikosti částic, následně byl vypočítán střední průměr částic a standardní odchylka. **FD** produkty (mrazově sušené) měly vyšší střední průměr částic než **OD** produkty (sušené ve vakuové peci). **FD** produkty měly širší a více symetrickou distribuci velikosti částic než **OD** produkty. Proces mletí OD kopolymerů by mohl být zodpovědný za tyto výsledky, avšak distribuce velikosti částic u OD-HSMMA byla více podobná FD derivátům.

Pomocí zobrazovací elektronové mikroskopie byly zjištěny rozdíly ve tvaru a povrchové struktuře kopolymerů.

HSMMA produkty: OD deriváty měly hladší povrch.

CSMMA produkty měly pórovitou strukturu a poněkud hladký povrch.

HCMMMA: OD deriváty měly méně vrásčitý povrch než FD deriváty.

FD vzorky měly větší specifickou povrchovou plochu a byly více porézní než **OD** vzorky. To bylo vysvětleno tím, že během procesu mrazového sušení voda opouští skeleton pevného materiálu, a proto jsou tyto pelety charakterizovány vysokou porozitou.

OD produkty měly jemnější povrch a menší povrchovou plochu, což by mohlo být způsobeno procesem mletí provedeným po sušení. Odpaření vody ve vakuové peci je doprovázeno sražením hmoty a procesem zhuštění, což vede k menší porozitě u **OD** produktů.

Dále byla zjištěna zdánlivá hustota částic pomocí srovnávacího vzduchového pyknometru, s použitím helia jako inertního plynu. Kromě HSMMA derivátů měly **FD** kopolymery větší zdánlivou hustotu částic než odpovídající **OD** kopolymery. **FD** částice byly prakticky otevřené porézní houbovitě struktury.

Byly porovnány tokové vlastnosti jednotlivých vzorků. Jako nádoba byl použit skleněný trychtýř s vnitřním průměrem 10mm a prášek byl sypán pod úhlem 30° od kolmice. Výsledky byly ukázány jako průměrné hodnoty (g/s) ze 6 měření. **FD** deriváty byly charakterizovány významně pomalejší rychlostí toku ve srovnání s **OD** produkty. Nejmenší rozdíly mezi **FD** a **OD** produkty byly pozorovány u HSMMA kopolymerů, což by mohlo být vysvětleno podobnou velikostí částic a podobnou povrchovou plochou. Přesto, metoda sušení vedla k důležitým rozdílům u derivátů CSMMA a HCMMA. Užší distribuce velikosti částic, hladší povrch a menší povrchová plocha měly za následek lepší tokové vlastnosti **OD** produktů.

Semisyntetické kopolymery byly lisovány do tablet na jednoduchém razícím tabletovacím stroji s průměrem razidla 12 mm a s rychlostí lisování 30 cyklů za minutu. Množství prášku 500 mg bylo ručně plněno do matrice. Prášky byly lisovány při lisovacích tlacích 25, 50, 100, 150, 200, 300 MPa a pro každý lisovací tlak bylo vyrobeno 5 tablet. Matrice byla lubrikována 5% suspenzí stearanu hořečnatého v chloroformu před každým lisovacím cyklem. Mechanismus lisování prášků byl posouzen na základě **Heckelovy rovnice** při použití obou metod „tableta v matrici“ a „tableta venku z matrice“.

Po minimálně 24 hodinové periodě relaxace bylo provedeno fyzikální testování tablet. Byla zjištěna průměrná hmotnost tablet podle Evropského lékopisu. Tablety z různých kopolymerů vykazovaly dobrou hmotnostní reprodukovatelnost (hmotnost tablet 489-501 mg), i když měly kopolymery odlišné tokové vlastnosti. Tloušťka tablet se pohybovala mezi 4 a 5 mm, **FD** produkty měly vyšší hodnoty. To by mohlo být ve vztahu s více porézní

strukturou těchto tablet. **FD** kopolymery tvořily tablety s nižší friabilitou, což by mohlo být spojeno s vyšší vazebnou schopností **FD** derivátů. Všechny tablety vykazovaly dobu rozpadu větší než 30 minut, po testu zůstávaly tablety téměř inertní.

Pomocí rtuťové porozimetrie získali autoři informace o mikrostruktuře tablet. Tablety lisované z **FD** kopolymerů byly charakterizovány vyšší porozitou a větším středním poloměrem pórů. **FD** kopolymery měly větší intrapartikulární porézní strukturu. Tato porézní struktura by mohla snadněji zmírnit deformace, což má za následek redukci elastické expanze. **HSMMA** tablety by mohly být charakterizovány makropóry, které mají za následek větší střední poloměr pórů a menší hodnoty povrchové plochy. **HCMMA** tablety měly větší podíl menších pórů. Střední poloměr pórů byl menší a povrchová plocha větší. **CSMMA** tablety vykazovaly největší příspěvek menších pórů. Střední poloměr pórů byl menší a povrchová plocha větší.

Heckelova analýza

Údaje získané při lisování tablet byly použity pro Heckelovu analýzu. Tendence materiálu k celkové deformaci a k rychlé elastické deformaci by mohla být také posouzena z hodnot K_d a K_{ef} . Schopnost materiálu deformovat se plasticky ukazují hodnoty K_p . K_{et} byla považována za konstantu popisující tendenci materiálu deformovat se elasticky. Vyšší hodnoty K naznačují menší tendenci materiálu deformovat se jedním z mechanismů.

HSMMA produkty: **FD** a **OD** deriváty měly podobné charakteristiky částic a hodnoty týkající se zhuštění materiálu byly podobné. **FD** deriváty měly menší D_o (zhuštění při plnění matrice), což by mohlo být způsobeno poněkud větší velikostí částic **FD** produktů. Pro **FD** deriváty byla více vyznačena celková schopnost deformace (K_d hodnota je nižší), což je hlavně způsobeno vzestupem v elasticitě (nižší hodnota K_{et}). **FD** kopolymery vykazovaly menší zhuštění (menší hodnota D_a) a menší plasticitu (větší hodnota K_p).

CSMMA produkty: **FD** deriváty vykazovaly vyšší hodnoty D_b (zhuštění materiálu díky přeskupení částic a fragmentaci), což souvisí s širší distribucí velikosti částic. **FD** deriváty měly menší tendenci k celkové deformaci (vyšší hodnoty K_d), je to hlavně způsobeno poklesem v elastické složce (K_{et} je výrazně vyšší). Tato událost by mohla být vysvětlena více porézní strukturou částic **FD** derivátů. Schopnost mírnit deformace je větší v porézní struktuře.

HCMMA produkty vykazovaly podobné chování jako CSMMA produkty. Mrazové sušení u CSMMA a HCMMA derivátů způsobilo větší zhuštění díky fragmentaci nebo plastické deformaci a způsobí pokles v tendenci k elastické expanzi. **FD** prášky měly větší povrchovou plochu, tím vzrůstala kontaktní plocha pro utváření můstků mezi částicemi. Tyto můstky zajišťují přilnavost mezi částicemi.

Tato studie prověřila, že povaha polymerů a proces sušení ovlivňují fyzikálně-mechanické charakteristiky kopolymerů a mikrostrukturální vlastnosti tablet z nich připravených. Pomocí Heckelovy analýzy bylo možné učinit závěry. Ze získaných údajů bylo zřejmé, že většina materiálů vykazuje složité chování při lisování. **FD** deriváty vykazovaly větší potenciál kompaktnosti, což by mohl být následek vyšší specifické povrchové plochy částic, větší hodnoty plasticity a menší hodnoty elasticity. Metoda a podmínky sušení ovlivňují interpartikulární a intrapartikulární strukturu pórů, **FD** materiály měly větší porozitu a větší střední poloměr pórů.

Kopolymer	Průměr částic (μm)	Zdánlivá hustota částic (g/cm^3)	Rychlost toku (g/s)
OD-HSMMA	112	1,308	18,49
FD-HSMMA	161	1,283	15,05
OD-CSMMA	157	1,258	1,21
FD-CSMMA	269	1,380	5,14
OD-HCMMA	171	1,208	18,48
FD-HCMMA	282	1,251	5,37

Kopolymer	D_a	D_0	D_b	K_d (MPa)	K_{ef} (MPa)	K_p (MPa)	K_{et} (MPa)
OD-HSMMA	0,436	0,393	0,043	105,76	437,51	164,21	297,12
FD-HSMMA	0,402	0,337	0,065	81,14	445,17	175,72	150,75
OD-CSMMA	0,511	0,481	0,030	110,85	341,41	174,30	304,51
FD-CSMMA	0,427	0,289	0,138	146,87	655,34	149,54	8225,82
OD-HCMMA	0,576	0,444	0,132	90,40	385,14	213,25	156,92
FD-HCMMA	0,556	0,385	0,171	102,95	304,87	107,64	2362,80

D_a =celkové zhuštění

D_0 =zhuštění způsobené plněním matrice

D_b =zhuštění způsobené přeskupením částic a fragmentací

K_d =průměrné podlehnutí tlaku pro celkovou deformaci

K_{ef} =průměrné podlehnutí tlaku pro elastickou deformaci

K_p = průměrné podlehnutí tlaku pro plastickou deformaci

K_{et} = průměrné podlehnutí tlaku pro celkovou elastickou deformaci

2.2.2.2. Polyethylenglykoly

Ve své studii **Ching-Wei Lin** a **Thau-Ming Cham** ^{4.)} popisovali lisování a lisovací chování různých PEG prášků o různé molekulové hmotnosti, které byly vystaveny tepelné úpravě.

Polethylenglykoly (PEG) jsou ve vodě rozpustné syntetické polymery, v jejichž struktuře se opakují jednotky ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$). Změny v tuhé struktuře PEG závisí na tepelné historii vzorků. Bylo prokázáno, že teplota roztoku a rychlost chlazení mají velký vliv na tuhou strukturu PEG. Tepelná úprava také způsobuje rozdíly v mechanické pevnosti PEG. Mechanické vlastnosti tablet vyrobených z čistého PEG jsou vysoce citlivé na tepelnou historii.

Pro tuto studii bylo zvoleno 5 polyethylenglykolů o jmenovité molekulové hmotnosti 4 000, 6 000, 8 000, 10 000, 20 000. Od každého druhu PEG podstoupily vzorky tepelnou úpravu. 50 g vzorku bylo zahřáto z pokojové teploty na teplotu 80°C a při této teplotě byly vzorky udržovány po dobu 30 minut. Roztavené vzorky byly potom prudce ochlazený ponořením nádoby do ledové směsi obsahující led a NaCl. Prudce ochlazené vzorky byly uchovávány v desikátoru po 24 hodin. Poté byly vzorky rozemlety a přesítovány. Vybrané síťové frakce 425-250 μm , 250-150 μm , 150-90 μm byly sbírány a uchovány v desikátoru při pokojové teplotě.

U všech tepelně upravených prášků byly změřeny následující hustoty:
sypná hustota (30 g bylo nasypáno do odměrného válce a byl změřen objem)
pravá hustota (byla posouzena pomocí heliového plynového pyknometru)
setřesná hustota (při použití testovacího zařízení pro setřesnou hustotu)
hustota prášku v matrici (prášek byl nasypán do matrice, přebytečný prášek byl znovu nasypán do matrice, sklepán a seškrabán, aby hladina prášku v matrici byla vyrovnaná).

Dále byla u všech vzorků určena specifická povrchová plocha prášků a pomocí Karl-Fisher přístroje byl určen obsah vody ve vzorcích. Prudce ochlazené PEG vzorky byly ručně lisovány na hydraulickém lisu. 0,4 g vzorku bylo přeneseno do matrice o průměru 10 mm. Tlak se zvyšoval až k maximálnímu tlaku a tam se udržel po dobu 5 s, po této době se tlak rychle uvolnil. Výlisky byly vyjmuty a byly uchovány ve vzduchotěsné nádobě po minimálně 24 hodin. Následně byla zjištěna hmotnost, tloušťka, drtící síla tablet a byla vypočítána pevnost tablet.

Autoři této studie zjistili, že s rostoucí molekulovou hmotností PEG jejich bod tání roste. Pro tepelně neupravené vzorky pro PEG 4 000 je bod tání 58,7 °C, pro PEG 20 000 je bod tání 61,9 °C. Bod tání u tepelně upravených vzorků byl vyšší než u neupravených vzorků, tedy pro PEG 4 000 je bod tání 59,9 °C, pro PEG 20 000 je bod tání 64,1 °C. Rozdíl ve velikosti částic neměl významný vliv na bod tání.

Analýza pomocí X-paprskové difrakce ukázala, že během tepelné úpravy mohlo dojít ke změně krystalinity u PEG vzorků. Rozdíly ve velikostech částic u 5 PEG vzorků neměly významný vliv na vlastnosti prášků. PEG 4 000 měl nejvyšší specifickou povrchovou plochu. Lisovací chování bylo analyzováno podle **Kawakita, Cooper-Eaton, Heckelova** modelu.

Kawakitova rovnice pro lisování vyjadřuje stupeň objemové redukce:

$$C = (V_0 - V_p) / V_0 = abP / (1 + bp)$$

$$P/C = 1/ab + P/a$$

C = stupeň objemové redukce

V_0 = počáteční objem prášku

V_p = objem prášku po lisování

Konstanta (a) je rovna porozitě prášku před lisováním

Konstanta (b) je ve vztahu k plasticitě prášku

U všech 5 tepelně upravených vzorků PEG byl vyjádřen dobrý lineární vztah při všech lisovacích tlacích, takže Kawakitova rovnice je vhodná a může být použita pro předurčení lisovacího chování této skupiny polymerů.

Reciproká hodnota konstanty (b) $\rightarrow 1/b$ představuje parametr P_k

P_k představuje tlak, vyžadovaný pro redukci objemu prášku na 50%

Pořadí pro PEG o stejné velikosti částic podle hodnoty P_k je následující:

PEG 4 000 < PEG 6 000 < PEG 8 000 < PEG 10 000 < PEG 20 000

PEG 4 000 měl nejnižší hodnotu P_k . Tento materiál je měkčí a ochotně se deformuje plasticky při stlačení. Bylo prokázáno, že PEG s nižší molekulovou hmotností se deformují ochotněji a plní mezičásticový prostor lépe než PEG s vyšší molekulovou hmotností.

Cooper-Eaton rovnice

Autoři uvažovali, že lisování prášků probíhá ve dvou etapách:

- 1) díky pohybu částic se plní prostor o stejné nebo větší velikosti než je velikost částic
- 2) menší prostory se plní díky plastické deformaci nebo fragmentaci částic

$$\ln (E_0 - E) / E_0 (1 - E) = a_1 \exp (-K_1/P) + a_2 \exp (-K_2/P)$$

E_0 = počáteční porozita prášku

E = porozita výlisku

a_1, a_2, K_1, K_2 jsou konstanty

Každému polymeru odpovídala jednoduchá rovná linka v rozmezí lisovacích tlaků od 13,26 do 53,06 MN/m².

Kerup a Pilpel obměnili Cooper-Eatonovu rovnici:

$$\ln (E_0 - E) / E_0 (1 - E) = -Q/P + \ln R$$

R = intercept $R = a_1 + a_2$ (z předchozí rovnice)

Q = sklon

Q představuje tlak potřebný k vyvolání zhuštění materiálu pomocí deformace

Q může být použito jako měřítko lisovatelnosti (stlačitelnosti) různých materiálů.

Pořadí PEG o stejné velikosti částic podle hodnoty Q byl následující:

$$\text{PEG 4 000} < \text{PEG 6 000} < \text{PEG 8 000} < \text{PEG 10 000} < \text{PEG 20 000}$$

Z výsledků vyplývá, že PEG 4 000 byl nejlépe lisovatelný (stlačitelný) polymer, měl nejnížší hodnotu Q . Tento PEG 4 000 podstoupil plastickou deformaci při nižším tlaku než ostatní studované PEG.

Hodnota R pro všechny studované PEG byla $R > 1$. To by mohlo znamenat, že lisovací chování lze adekvátně popsat pomocí plastické deformace.

Heckelova analýza

$$\ln 1/(1 - D) = KP + A$$

D = relativní hustota výlisku při tlaku P

K, A = konstanty

Reciproká hodnota $K \rightarrow 1/K$ je P_y

P_y (=podlehnutí tlaku) představuje tlak, který je požadován pro vyvolání plastické deformace.

Pro všech 5 tepelně upravených PEG měl počátek Heckelovy křivky strmý sklon, potom došlo k vyrovnání do roviny, potom při tlaku větším než 80 MN/m^2 se křivky shodovaly pro 5 PEG vzorků (při tlaku větším než 80 MN/m^2 je tato křivka rovnoběžná s osou x). Z toho vyplývá, že PEG vzorky se řídí Heckelovým vztahem pouze při nižších tlacích, které nesmí přesáhnout 80 MN/m^2 . Tyto výsledky naznačují, že zhuštění PEG je pravděpodobně způsobené plastickou deformací a potom roztavením hrubého povrchu.

S růstem molekulové hmotnosti PEG hodnota P_y roste v tomto pořadí:

$$\text{PEG } 4\,000 < \text{PEG } 6\,000 < \text{PEG } 8\,000 < \text{PEG } 10\,000 < \text{PEG } 20\,000$$

Z hodnot P_y vyplývá, že PEG 4 000 byl nejvíce lisovatelný ze všech studovaných PEG, měl nejnižší P_y . Vliv velikosti částic na hodnotu P_y byl velmi omezený. Obecně s poklesem velikosti částic těchto polymerů hodnota P_y roste.

S rostoucí molekulovou hmotností a tedy i s rostoucí délkou řetězce PEG se zvyšuje bod tání. Fussihi (1988) ve své studii zjistil, že povrch výlisků polymerních směsí taje při lisovacím tlaku 120 MN/m^2 a kompletně roztaje při kritickém použitím tlaku nad 120 MN/m^2 . V této studii autoři zjistili, že podobný úkaz byl pozorován při lisovacím tlaku nad 80 MN/m^2 a tyto výlisky měly větší relativní hustotu a menší specifickou povrchovou plochu. Povrchové tání výlisku vytvořilo plynulý transparentní film na okraji vyjmutých výlisků. Během lisování může dojít k povrchovému tání výlisku, a to má za následek větší spojování částic a větší pevnost výlisků. S rostoucím lisovacím tlakem roste pevnost výlisků PEG. Při nižších tlacích je vzestup pevnosti výlisků s tlakem prudký, při vyšších tlacích je vzestup pevnosti s tlakem mírný. Tepelně upravené PEG vzorky se při lisování deformují především pomocí plastické deformace, při nižších tlacích dochází k malému přeskupení částic. S malým vzrůstem tlaku dochází k velké redukci objemu. Rychlost vzestupu pevnosti výlisků s tlakem je také prudká. Při vyšších tlacích se tání hrubého povrchu částic a následné tání povrchu výlisku stává pravděpodobně převládajícím mechanismem pro redukci objemu. Protože tání vyžaduje větší přísun energie, prostor se plní méně a rychlost redukce objemu s tlakem je menší.

Autoři použili **Kawakita**, **Cooper-Eaton** a **Heckelův** model k rozlišení různých lisovacích procesů. Při nižších tlacích se všechny polymery řídily Heckelovou rovnicí. Hodnoty P_k , Q , D_a a P_y naznačují, že PEG 4 000 měl vynikající lisovatelnost ve srovnání s ostatními PEG. Výlisky z PEG 4 000 měly ale horší pevnost. Výlisky z PEG 10 000 měly vynikající pevnost, ale tento polymer byl méně lisovatelný než PEG 4 000. To naznačuje, že pevnost výlisků nebyla přímo ve vztahu k mechanismu lisování. Výsledky této studie dále naznačují, že se objevují rozdíly ve vlastnostech tepelně neupravených a tepelně upravených vzorků PEG. Studie lisovacího chování prokázala, že PEG 4 000 byl nejsnadněji lisovatelný materiál.

			Kawakita	Cooper-Eaton		Heckelova analýza			
PEG		D_i	P_k	R	Q	P_y	D_a	D_o	D_b
4 000	A	0,528	0,643	1,019	1,494	11,198	0,622	0,459	0,163
	B	0,494	0,751	1,019	1,546	11,248	0,564	0,390	0,174
	C	0,456	0,608	1,015	1,251	11,161	0,561	0,356	0,205
6 000	A	0,541	1,344	1,023	2,147	13,065	0,607	0,474	0,133
	B	0,526	2,243	1,061	3,786	13,793	0,536	0,463	0,073
	C	0,492	2,226	1,046	3,341	14,131	0,496	0,397	0,099
8 000	A	0,538	1,854	1,026	2,603	14,308	0,593	0,474	0,119
	B	0,524	2,696	1,066	4,237	14,644	0,529	0,463	0,066
	C	0,496	2,513	1,054	3,761	14,501	0,494	0,403	0,091
10 000	A	0,545	2,614	1,052	3,843	14,728	0,563	0,483	0,080
	B	0,514	3,027	1,061	4,316	15,198	0,511	0,454	0,057
	C	0,487	3,376	1,056	4,379	16,171	0,472	0,397	0,075
20 000	A	0,525	3,321	1,074	4,872	15,158	0,516	0,466	0,050
	B	0,507	3,363	1,063	4,562	15,921	0,506	0,449	0,057
	C	0,484	4,326	1,064	5,181	17,513	0,459	0,398	0,061

A-vzorek o velikosti částic 425-250 μm

B-vzorek o velikosti částic 250-150 μm

C - vzorek o velikosti částic 150-90 μm

D_i = počáteční relativní hustota prášku

Kawakitova analýza:

P_k = tlak vyžadovaný pro redukci objemu prášku na 50 %

Cooper-Eaton analýza:

R =teoretická relativní hustota prášku při nekonečném tlaku pro plnění prostor o stejném nebo menším rozměru než je rozměr částic

Q = tlak vyžadovaný pro vyvolání zhuštění materiálu pomocí přeskupení částic a deformace

Heckelova analýza:

D_a =zhuštění materiálu způsobené plněním matrice a přeskupením částic

D_o = relativní hustota prášku při nulovém tlaku

D_b =zhuštění materiálu způsobené přeskupením částic

P_y = tlak potřebný pro vyvolání plastické deformace

2.2.2.3. Kovy

Ali Osman Kurt a **Tom J.Davies**^{5.)} zkoumali kompaktnost výlisků kovových prášků, konkrétně dvou druhů železa, mědi a bronz. Při lisování je důležité obdržet výlisky o takové kompaktnosti, aby bylo možné s těmito výlisky dále zacházet. Byly použity následující materiály: 2 typy prášků železa o velikosti částic 45-150µm, sférické bronzové částice o velikosti částic 220 µm a prášek mědi 15-55 µm. Byla změřena zdánlivá hustota a sypná hustota všech materiálů. Prášky byly lisovány technikou jednoosého lisování. Průměr matrice byl 16 mm. Stěna matrice byla lubrikována 10% roztokem stearanu zinečnatého v acetonu. Prášky byly lisovány při různých tlacích, u železa do 850 MPa, u bronz do 800 MPa, u mědi do 950 MPa. Rychlost lisování byla určena v rozmezí 1 mm/min až 15 mm/min. Po vyjmutí výlisku z matrice byly určeny tyto parametry - tloušťka, průměr a hmotnost výlisků. Pomocí optické mikroskopie byla zkoumána porozita a tvar pórů. Pomocí Reichartova vroubkovače bylo provedeno měření mikrotvrdosti.

Bylo zjištěno, že prášek železa B měl lepší lisovatelnost než prášek železa A během lisování s plynule rostoucím tlakem až k tlaku 850 MPa. Zdánlivá hustota a sypná hustota hrají důležitou úlohu v lisovatelnosti prášků. Prášek železa B měl menší sypnou hustotu než prášek železa A, jeho lisovatelnost byla tedy větší. Při maximálním tlaku 850 MPa bylo dosaženo nejvyšší hustoty výlisku u železa A (94% z teoretické hustoty), při 800 MPa u mědi měl výlisek hustotu 91%, bronz při stejném tlaku 83%. Rychlost změny objemu byla vysoká v první etapě použití tlaku, to znamená při tlaku menším než 200 MPa.

Data získaná při lisování prášků byla použita pro analýzu pomocí rovnic **Kawakita** a **Heckel**.

Kawakitova rovnice je vyjádřena následovně:

$$C = (V_o - V) / V_o = (a * b * P) / (1 + b * P)$$

kde C je redukce objemu

V_o je počáteční objem

V je objem prášku při použitém tlaku

a, b jsou konstanty

$$\text{Nová rovnice: } P/C = 1/a * b + P/a$$

Zakreslením P/C oproti P do grafu získáme lineární vztah se sklonem $1/a$.

Analýza pomocí Kawakitovy rovnice je tedy vhodná.

Heckelova rovnice:

$$\ln 1/(1-D) = k \cdot P + \ln 1/(1-D_0)$$

D je relativní hustota při tlaku P,

D₀ je relativní hustota volného prášku při nulovém aplikovaném tlaku

($\ln 1/(1-D_0)$) je konstanta

Zakreslením $\ln 1/(1-D)$ oproti P získáme rovnou linku se sklonem k.

Na Heckelově křivce jsou rozlišitelné 3 oblasti. V počáteční fázi lisování dochází ke změně uspořádání částic. Tato etapa je ovlivněna fyzikálními vlastnostmi, jako je velikost a tvar částic. Ve druhé fázi dochází k elastické a plastické deformaci částic. Převládají tedy mechanické vlastnosti a čistota částic. Konečná fáze se týká vytvrzování částic.

Rychlost lisování má vliv na hustotu výlisků. Při zvýšení rychlosti lisování z 1mm/min na 15 mm/min hustota výlisku u železa A vzrostla o 2,5%, u železa B o 3,4%. To ukazuje, že železo B bylo více citlivé na rychlost lisování. Může to být vysvětleno tím, že železo B bylo měkkší.

Materiál	Zdánlivá hustota (g/cm ³)	Sypná hustota (g/cm ³)
Železo A	2,88-3,03	3,30-4,05
Železo B	2,35-2,50	2,70-3,45
Bronz	4,50-5,40	4,90-5,70
Měď	4,70-5,80	5,10-6,00

2.2.3. Vlhkost

Vlhkost materiálu také ovlivňuje jeho lisovatelnost. Tento vliv sledovali ve své studii **V.Nicolas, O.Chambin, C.Andres, M.H.Rochat-Gonthier a Y.Pourcelot**^{6.)}.

Pro studii zvolili mikrokrytalickou celulosu typ AVICEL PH 302. Mikrokrytalická celulosa je známá jako přímo lisovatelná pomocná látka. Tento typ AVICEL PH 302 má vysokou sypnou hustotu, delší dobu rozpadu a je hygroskopický. Proto se zdálo důležité zkoumat tuto látku při různých relativních vlhkostech prostředí. Z předchozích studií bylo zřejmé, že AVICEL PH 302 je schopen adsorbovat maximálně 14 % vody, proto byla zvolena prostředí s relativní vlhkostí 12%, 30% a 75%. Tenká vrstva materiálu (asi 1 cm) byla vložena do dvou vysoušečů, kde byla pomocí saturovaného roztoku upravena relativní vlhkost prostředí na 12% (LiCl₂) a 75 % (NaCl). Vysoušeče byly udržovány při teplotě 25°C. Třetí vzorek materiálu byl umístěn do známé atmosféry laboratorního prostředí (30% RH). Po 8 dnech byly vzorky vyjmuty a obsah vlhkosti v každém vzorku byl vyšetřen pomocí metody Karl-Fischer nebo metodou ztráty při sušení podle lékopisu. U vzorků byla zjištěna sypná hustota (z objemu prášku nasypaného do odměrného válce) a setřesná hustota (určena z objemu prášku po 30 000 sklepnutích). Z poměru sypné a setřesné hustoty byl vypočítán faktor P_f .

Tablety byly lisovány na jednoduchém razícím tabletovacím stroji s průměrem razidla 10 mm a rychlostí lisování 20 tablet za minutu. Pro každý vzorek bylo lisováno 20 tablet. Výška matrice byla fixována na 10 mm a úder horního razidla byl konstantní, takže redukce objemu prášku byla konstantní. Maximální tlak razidla vyžadovaný pro stejnou objemovou redukci prášku byl porovnán pro jednotlivé vzorky. Byla tedy použita neobvyklá metoda lisování, kdy je konstantní objemová redukce prášku, ale není konstantní tlak razidla a hmotnost tablety.

Z výsledků této studie bylo patrné, že s rostoucí relativní vlhkostí prostředí vzorky adsorbovaly více vody. Při RH 12% byl obsah vody ve vzorku 3,5 %, při RH 30% byl obsah vody 4,4% a při RH 75% byl obsah vody 7,5%. Distribuce velikosti částic vzorků vystavených různé relativní vlhkosti prostředí byla stejná (střední průměr částic 100μm). S rostoucím obsahem vlhkosti prášku klesala sypná i setřesná hustota. To bylo vysvětleno tak, že s růstem obsahu vlhkosti dochází ke zvýšení tření mezi částicemi. Tablety byly lisovány

pomocí neobvyklé metody, kdy redukce objemu byla konstantní pro všechny vzorky (60%), ale lišil se maximální tlak potřebný k této objemové redukci. Protože mikrokrystalická celulóza má dobrou stlačitelnost, tlak potřebný pro redukci objemu byl poměrně malý (např. pro vzorek MCC př. 75% RH byl max.lis.tlak 12,2 MPa). Po nasypání prášku do matrice a před vstupem horního razidla do matrice ovlivňují hustotu částic a množství hmoty nasypané do matrice pouze síly mezi částicemi. Pro AVICEL PH 302 při 12% RH je sypná hustota vyšší než u jiných vzorků, takže větší množství částic plní stejný objem matrice. To má za následek, že je potřeba větší lisovací tlak pro stejnou objemovou redukci prášku.

Analýza dat byla provedena pomocí **Heckelovy rovnice**. Autoři této studie analyzovali oblast rovné linky v Heckelově křivce pro 3 vzorky MCC. Tato oblast odpovídá plastickému chování látky. S rostoucím obsahem vlhkosti v prášku Heckelův sklon (k) roste a parametr P_y klesá. To by mohlo znamenat, že voda má úlohu plastifikátora. S rostoucím obsahem vlhkosti prášku zdánlivá hustota klesá a plasticita roste. Obsah vlhkosti může mít tedy významný vliv na fyzikálně-mechanické vlastnosti mikrokrystalické celulósy. Tato studie potvrdila, že hlavní účinek vlhkosti je ovlivnění zdánlivé hustoty, a to má za následek obměny vlastností při stlačování prášku.

Charakteristika vzorků

AVICEL PH 302

Relativní vlhkost prostředí = RH (%)	12	30	75
Obsah vlhkosti v prášku (%)	3,5	4,4	7,5
Sypná hustota (g.cm^{-3})	0,480	0,459	0,431
Setřesná hustota (g.cm^{-3})	0,720	0,660	0,630
Hustota tablety (g.cm^{-3})	1,222	1,041	0,939
Maximální lisovací tlak (MPa)	48,8	29,8	12,2
P_y z Heckelovy rovnice (MPa)	74	56	30

2.2.4. Hustota

Pro hodnocení lisovatelnosti materiálů se nejčastěji používá Heckelův model. Heckelův model lisování vyžaduje hodnoty pravé hustoty a hmotnosti výlisku pro výpočet parametru P_y . Je tedy pravděpodobné, že při měření pravé hustoty a hmotnosti výlisku budou do výpočtu P_y zavedeny experimentální chyby. Obecně se používají tři metody pro měření pravé hustoty: heliová pyknometrie, rtuťová porozimetrie a vzduchová pyknometrie. Heliová pyknometrie je to metodou volby. Tato metoda používá atomy helia, které jsou menší než atomy rtuti a atomy vzduchu. Helium proto proniká póry a vnitřním prostorem ochotněji. Nevýhodou této metody je to, že těkavé nečistoty nebo absorbovaná voda mohou způsobit rozptyl v měření. Měření hmotnosti výlisku může být také zdrojem chyb. Množství materiálu zvážené před lisováním se může lišit od hmotnosti materiálu, který byl skutečně lisován (z důvodu ztráty materiálu při špatné tokovosti, statické elektřině, ulpívání). Hmotnost výlisku určená po vyjmutí z matrice se může lišit od skutečné hmotnosti stlačeného materiálu (z důvodu ulpívání na razidlech, na stěně matrice, víčkování, lubrikace matrice).

Pro posouzení mechanismu deformace částic se nejčastěji používá metoda měření redukce objemu částic pod tlakem. Běžně se používají dvě metody pro získání profilu hustota-tlak.

Metoda „tableta vyjmutá z matrice“, kdy po lisování materiálu a vyjmutí výlisku z matrice se z rozměrů výlisku vypočítá objem výlisku. Při této metodě se spotřebuje více materiálu, protože pro každý lisovací tlak je vyžadován nový výlisek.

Druhá metoda „tableta v matrici“, je všeobecně více používaná. Měří se rozměry výlisku v matrici tak, že se posoudí posunutí razidla a rozměry matrice. Hustota výlisku změřená pomocí metody „v matrici“ obsahuje elastickou složku, která vede k falešně nízké hodnotě P_y .

Jak ovlivňuje rozdílná vnitřní struktura a hustota částic lisovatelnost materiálů a jejich plasticko-křehké chování sledoval ve své studii **J.M.Sonnergard** ^{7.)}. Jeho úkolem bylo také zkoumat obecný vliv obměn standardizačních faktorů na parametry lisovatelnosti. Matematické modely lisování jsou obvykle standardizovány vložení hustoty nebo počátečního objemu do rovnice. Vliv těchto „standardizujících faktorů“ (počáteční objem nebo hustota) na parametry odvozené z rovnic Kawakity, Heckela, Walkera byl odlišný. Evropský lékopis definuje hustotu částic jako hustotu, která započítává podíl pevné látky a

objem pórů uvnitř částic. Hustota částic je závislá na metodě měření a může být určena buď jako pyknometrická hustota nebo jako hustota zjištěná pomocí rtuťového porozimetru. U prášků s vysokou hustotou se očekává, že budou obtížně lisovatelné, To je způsobeno těsným shlukováním molekul v krystalické mřížce. Zatímco u látek s relativně nízkou hustotou se očekává, že při působení tlaku se bude snadněji redukovat jejich objem. Problém „standardizace“ byl předveden na třech známých modelech lisování se dvěma parametry (Kawakita, Walker, Heckel).

Pro tuto studii byly zvoleny materiály s rozdílnou strukturou:

- A) materiály s iontovými vazbami, lehké kovové halidy : KCl, NaCl
- B) makromolekulární látky částečně amorfni: kukuřičný škrob, mikrokrytalická celuloza (MCC), pregelatizovaný škrob
- C) anorganické a organické látky s předpokládanými kovalentními vazbami: kys. askorbová, kofein , hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát , ibuprofen, laktosa monohydrát, hydroxid hořečnatý, paracetamol, propranolol hydrochlorid, citrát sodný, hydrogenuhlíčan sodný, sorbitol.

U všech látek byla změřena hustota pomocí heliového pyknometru. Materiály byly lisovány na lisovacím simulátoru. Z každého materiálu byly lisovány 3 tablety o hmotnosti 500 mg s použitím razidel o průměru 15,0 mm. Když bylo nutné, tak matrice a razidla byly lubrikovány s 5% suspenzí stearanu hořečnatého v acetonu. Lisovací profil byl simulací excentrického lisu s celkovým časem procesu 2,2 s, což odpovídá kontaktnímu času 400-500 ms v závislosti na materiálu. Jednu hodinu po lisování byla určena aktuální hmotnost tablet. Data o lisování byla vyhodnocena pomocí tří modelů (Kawakita, Walker, Heckel).

Kawakitova rovnice:

$$(V - V_0) / V_0 = a \cdot b \cdot P / 1 + bP$$

V_0 je počáteční objem

V je objem při tlaku P

a, b jsou konstanty

V Kawakitově rovnici není hustota částic zahrnuta ve výpočtu, protože tento model pracuje s relativní změnou objemu (relativní změna objemu je stejná, pokud použijeme relativní nebo absolutní objem). Problémem ve výpočtu v této rovnici je přesný počáteční objem V_0 .

Walkerova rovnice:

$$100 \times V = -W \times \log(P) + C$$

V je relativní objem

W, C jsou konstanty

W je koeficient lisovatelnosti, představuje procentuální změnu objemu materiálu když tlak vzrostl s činitelem 10

Koeficient lisovatelnosti (W) je ovlivněn chybami nebo změnami v hustotě částic (protože relativní objem V z Walkerovy rovnice je založen na hodnotě hustoty částic).

Změna hustoty částic je přímoúměrná změně W.

Heckelova rovnice:

$$\ln 1/(1-D) = P \times k + A$$

D je relativní hustota

k, A jsou konstanty

V Heckelově rovnici je hustota částic vložena jako limitující hodnota, takže ovlivní rozsah i tvar křivky. Protože hustota částic je obvykle měřena pomocí plynového pyknometru, nemusí mít aktuální hodnotu.

V jiné studii bylo předvedeno, jak změna pyknometrické hustoty ovlivnila hodnotu P_y . Autoři (Pedersen, Kristensen 1994) zjistili vliv změny hustoty kyseliny acetylosalicylové na hodnotu P_y . Při hustotě $1,4 \text{ g/cm}^3$ byl zjištěn $P_y = 35 \text{ MPa}$ a hustotě $1,45 \text{ g/cm}^3$ odpovídal $P_y = 135 \text{ MPa}$.

Výpočet P_y je tedy nesmírně citlivý na obměny v hustotě částic, protože hustota částic je vložena jako limitující faktor. Rozdíly v hustotě částic mohou být jedním z důvodů pro rozsáhlé rozdíly v publikovaných hodnotách P_y .

Heckel vyvinul svůj model výhradně pro plasticky se deformující materiály. Heckel zjistil, že např. pro aluminium (zhušťuje se fragmentací) v Heckelově křivce není lineární oblast. Toto použil jako argument pro plastickou deformaci v lineární části křivky. Přesto je možné odhadnout lineární část Heckelovy křivky i pro křehké materiály a vypočítat průměrné podlehnutí tlaku. Tento výraz „podlehnutí tlaku“ se používá, ačkoliv křehký materiál nepodléhá tlaku v klasickém smyslu, protože se zhušťuje výhradně pomocí fragmentace.

Do grafu byly zakresleny hodnoty relativní hustoty oproti lisovacímu tlaku pro pět látek s předpokládanými kovalentními vazbami (propranolol hydrochlorid, kofein, kyselina askorbová, citrát sodný, hydroxid hořečnatý). Grafem byla křivka podobného tvaru jako Heckelova křivka. Při tlaku nad 50 MPa měly všechny křivky obdobný tvar. Změny v relativní hustotě látek v rozmezí tlaků 50-100 MPa byly 0,050-0,055 pro všechny křivky. Rozdíl hustoty byl plně popsán hladinou křivky odpovídající rozdílným hodnotám interceptu A v Heckelově rovnici. Tyto velmi podobné křivky byly transformovány pomocí Heckelovy rovnice a byly zjištěny odlišné sklony a odpovídající odlišné hodnoty P_y .

Materiál	P_y (MPa)
propranolol hydrochlorid	78
kofein	116
kyselina askorbová	150
citrát sodný	202
hydroxid hořečnatý	258

Na dalším grafu byl znázorněn lisovací profil pro tři velmi rozdílné vzorky: chlorid sodný s iontovými vazbami, makromolekulární mikrokrytalická celulósa a propranolol hydrochlorid s předpokládanými kovalentními vazbami. Byly zakresleny hodnoty relativní hustoty oproti lisovacímu tlaku a výsledné křivky byly rozdílné. Když byly křivky transformovány pomocí Heckelovy rovnice, poskytly podobné hodnoty P_y .

Materiál	P_y (MPa)
chlorid sodný	78
mikrokrytalická celulósa	77
propranolol hydrochlorid	78

Kawakitova rovnice byla vypočítána pomocí lineární regrese $P/C = 1/ab + P/a$

kde $C = (V_0 - V) / V_0$ v oblasti tlaků od 5 MPa k maximálnímu tlaku. Objem při tlaku 1 MPa byl použit jako V_0 . Parametr (a) je roven relativní redukci objemu při nekonečně velkém tlaku. Není překvapující, že mikrokrystalické celulóze, která má vysokou porozitu, odpovídá vysoká hodnota parametru (a), přibližně 0,735. Zatímco nejnižší hodnoty parametru (a) mezi 0,3 a 0,4 vykazovaly tyto látky: hydroxid hořečnatý, kofein, ibuprofen, propranolol hydrochlorid. Parametr (a) vyjadřuje obecnou schopnost redukce objemu. Pokud byl za V_0 považován objem při tlaku 0,5 MPa, ta se hodnota parametru (a) snížila průměrně o 2%.

Walkerova rovnice: $100 \times V = -W \times \log(P) + C$

Koeficient W byl vypočítán pomocí lineární regrese, kde relativní objem byl závislá proměnná a logaritmus tlaku nezávislá proměnná. Rozmezí lisovacích tlaků pro všechny látky bylo zvoleno 5-100 MPa. W vyjadřuje lisovatelnost. Nejvyšší hodnota W byla zaznamenána u mikrokrystalické celulósy ($W = 117$), zatímco nejnižší hodnoty W v rozmezí hodnot 18-40 vykazovaly látky ibuprofen, hydroxid hořečnatý, kofein, propranolol hydrochlorid, kyselina askorbová, paracetamol.

Heckelova rovnice: $\ln 1/(1-D) = P \times k + A$

Hodnoty P_y byly vypočítány pomocí lineární regrese v rozmezí od 30 MPa k maximálnímu tlaku s výjimkou kovových halidů a makromolekulárních látek, kde se začínalo při 20 MPa a u dihydrátu fosforečnanu vápenatého se začínalo při 40 MPa. Zdánlivé podlehnutí tlaku bylo vypočítáno následovně: $P_y = r^2/k$ (kde r^2 je čtvercová hodnota korelačního koeficientu). Zakreslením hodnot P_y oproti pyknometrické hustotě byl získán pevný lineární vztah, kde pouze látky NaCl a KCl se odchýlily od tohoto lineárního vztahu a odchylky škrobů a MCC byly méně patrné.

Heckelova rovnice podstoupila také ne-lineární regresi. Hodnota P_y z ne-lineární regrese se pro plastické materiály nezměnila, ale u materiálů s kovalentními vazbami se P_y změnila výrazně, např. pro hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý se hodnota P_y změnila z 330 MPa na 93 MPa.

U materiálů s kovalentními vazbami působí hustota částic v Heckelově modelu jako klíčový faktor s převládajícím vlivem na parametr P_y . U látek s iontovými vazbami nebo makromolekulárních látek s amorfni strukturou nebyla pozorována závislost na hustotě.

2.2.5. Tvorba pelet

Další autoři **Sumit Kumar Kochhar, Michael H. Rubinstein, David Barnes** ^{8.)} posuzovali vlastnosti tablet vyrobených z pelet čistých pomocných látek a ze směsi pomocných látek. Sledovali také vlastnosti tablet po opětovném lisování. Data o lisování autoři analyzovali pomocí Heckelovy rovnice. Parametr P_y a hodnoty D_b použili autoři pro porovnání jednotlivých skupin vzorků.

Pro studii použili následující pomocné látky: mikrokystalickou celulosu (MCC), hydrogenfosforečnan vápenatý (DCP) a škrob (Starch 1500). Z těchto práškových materiálů byly nejprve vyrobeny pelety. Následně byly pelety z těchto materiálů následně lisovány do tablet, a to pelety určitého čistého materiálu a také pelety různých materiálů. Tablety byly lisovány na jednoduchém razícím tabletovacím stroji o průměru razidla 12,7 mm. Tablety byly lisovány při 10 různých lisovacích tlacích. Pro každou sérii vzorků bylo lisováno 10 tablet a u 5 tablet v každé sérii byla změřena pevnost tablet. Zbývající pelety byly podrobeny oscilační granulaci s velikostí ok síta 18 μm a byly znovu lisovány při stejném tlaku jako na počátku. Pevnost finálních tablet byla opět určena. Pomocí Heckelovy analýzy bylo vyhodnoceno průměrné podlehnutí tlaku P_y a vzorky byly navzájem porovnány.

Heckelova analýza:

$$\ln [1/(1-D)] = KP + A$$

D ...relativní hustota tablety při tlaku P

K ...konstanta materiálu, sklon rovné křivky

Z rovnice vyplývá, že reciproká hodnota $K \rightarrow 1/K$ je průměrné podlehnutí tlaku ($= P_y$)

A je intercept rovné linky (přerušení spojení), je funkcí počátečního objemu hmoty

D_a je relativní hustota, je získána z rovnice: $D_a = 1 - e^{-A}$

D_o je relativní hustota prášku při tlaku 0, byla také určena z grafu, kde Heckelova křivka protíná osu $\ln [1/(1-D)]$

D_b vyjadřuje rozsah přeskupení částic, je určen jako rozdíl D_a a D_o

MCC : DCP

MCC je materiál, který se deformuje plasticky, zatímco DCP je křehký materiál a deformuje se pomocí křehkých zlomů (fragmentace). Systém pomocných látek obsahujících MCC poskytuje tablety s největší pevností. Největší pevnost tablet byla dosažena u kombinace 75% MCC: 25%DCP. Fragmentace DCP zlepšila zpevnění výlisku. Rozsah přeskupení částic je vyjádřen hodnotou D_b . D_b je funkcí povrchu, struktury, velikosti a tvaru částic v materiálu. Použitý tlak musí překonat mezičásticové přitažlivé síly předtím než se může vyskytovat skluz a přeskupení částic. Hodnota D_b pro 100% MCC je 0,181, pro 100% DCP je hodnota 0,255, což znamená, že DCP podstupuje značné přeskupení částic ve srovnání s MCC. Při přidavku MCC k DCP hodnota D_b roste, což je způsobeno větší kohezní povahou MCC, až k rekordní hodnotě při složení 50% MCC: 50% DCP. Tento bod pravděpodobně představuje pokles třecích a kohezních sil mezi částicemi. Další přidání MCC způsobilo prudkou redukci hodnoty D_b . Při vysokém hmotnostním podílu MCC vzrostla afinita obou komponent. Ta má za následek větší adhezi mezi částicemi a větší adheze způsobí pokles skluzu a přeskupení částic.

MCC : Starch 1500

Tablety této směsi pomocných látek jsou obecně velmi tvrdé. Pouze směs MCC a DCP poskytuje tvrdší tablety. U směsi těchto látek byly zjištěny nejtvrďší tablety při složení 75% MCC: 25% Starch 1500. Starch 1500 je extrémně plastický materiál, což naznačuje nízká hodnota P_y . Starch 1500 je více zrnitý materiál a při lisování se nerozpadne snadno ve srovnání s dutou vláknitou strukturou MCC, ale Starch 1500 má sklon k elastickému návratu. Elastický návrat může být příčinou, proč zjevně velmi plastické směsi MCC:Starch 1500 poskytují tablety s menší pevností než směs MCC:DCP. Dalším důvodem může být nedostatečná fragmentace v kombinaci MCC:Starch 1500. Kombinace MCC:Starch poskytuje pevnější tablety než jsou tablety z individuálních složek. Tablety z Starch 1500 mají velmi nevýraznou pevnost, což je přisuzováno elastickému návratu výlisku. S rostoucím podílem MCC v této směsi se zvětšuje podíl plastického materiálu a pevnost výlisku roste. D_b hodnoty odráží maximální přeskupení částic při 50% MCC: 50% Starch 1500 ($D_b = 0,306$). Je zajímavé, že u čistého Starch 1500 je hodnota D_b velmi nízká ($D_b = 0,045$). Tato hodnota znamená, že Starch 1500 je kohezní materiál. U této kombinace pomocných látek s rostoucí hodnotou D_b roste i hodnota P_y odvozená z Heckelovy křivky. To znamená, že kombinace MCC se Starch 1500 má za následek pokles plasticity a kohezivitu ve srovnání s individuálními komponentami.

Starch 1500 : DCP

Tato kombinace pomocných látek poskytuje měkčí tablety než kombinace MCC:DCP (u Starch 1500 se projeví elastický návrat výlisku). Pevnost tablet vrcholí při 75% Starch 1500: 25% DCP. D_b hodnota naznačuje, že Starch 1500 podstupuje velmi malé přeskupení částic. Po přidání DCP dochází pouze k nepatrnému vzestupu v pohyblivosti částic. K významnější změně v přeskupení částic dojde ve směsi 25%Starch 1500: 75%DCP ($D_b = 0,106$). DCP je křehký materiál a má vysokou hodnotu D_b (0,255). Ve směsi s 25%Starch 1500 bude Starch 1500 redukovat fragmentace DCP. Protože fragmentace je nezbytná pro produkci tvrdých tablet, tablety vyrobené ze směsi Starch 1500: DCP jsou slabé. Z hodnot pevnosti tablet vyplývá, že pevnost tablet po druhém lisování byla značně redukována, a to i o více než 50 %. Tento pokles pevnosti znovu lisovaného materiálu je vysvětlen následovně: s množstvím deformací, kterým je materiál vystaven, roste odpor materiálu k permanentní deformaci. Rozsah plastické deformace je menší, když jsou materiály lisovány podruhé. Směsi obsahující Starch 1500 vykazovaly menší redukci pevnosti tablet po druhém lisování než směsi jiných pomocných látek.

Data byla analyzována pomocí Heckelovy rovnice, což se ukázalo jako vhodné. Parametr P_y měl dobrou rozlišovací schopnost, aby rozlišil křehké a plastické materiály.

Směs pomocných látek (%w/w)	Heckelova analýza		Pevnost tablet (K_p)	
	P_y (MNm ⁻²)	D_b	Tablety lisované poprvé	Tablety lisované podruhé
100% MCC	97,1	0,181	16,06	8,94
100% Starch 1500	66,0	0,045	4,70	6,05
100% DCP	648,0	0,255	2,38	0,50
75% MCC: 25% DCP	156,0	0,234	18,60	9,94
50% MCC: 50 % DCP	465,0	0,299	15,38	9,28
25% MCC : 75 % DCP	381,0	0,287	5,46	4,02
75% MCC: 25% Starch 1500	112,0	0,240	17,14	10,20
50% MCC: 50% Starch 1500	213,0	0,306	12,34	7,70
25% MCC : 75 % Starch 1500	132,0	0,223	9,28	4,40
75% DCP : 25 % Starch 1500	499,0	0,106	2,22	0,82
50% DCP : 50% Starch 1500	293,0	0,050	3,00	3,16
25% DCP : 75 % Starch 1500	167,7	0,045	6,24	3,62

Také další autoři, konkrétně **Y.S.Habit** , **L.L.Augsurger** a **R.F.Shangraw** ^{9.)}, se zabývali výrobou tablet z pelet. Sledovali vlastnosti tablet vyrobených z pelet, a to pevnost tablet a dobu rozpadu. Používali tzv. placebo pelety bez účinné látky a pelety obsahující účinnou látku. Také ověřovali hypotézu, zda proces mrazového sušení může zvýšit porozitu placebo pelet.

Při výrobě tablet pomocí lisování pelet se často využívá kombinace placebo pelet bez léčivé látky s peletami obsahujícími léčivou látku. V těchto případech slouží placebo pelety jako „rozpouštědla“ pro pelety obsahující léčivou látku. Na počátku lisování tablet se placebo pelety rozpadnou na původní částice a deformují se plasticky. To je důležité, protože se plní prostor mezi peletami obsahující lék a také prostor, který obklopuje pelety. V důsledku toho drží tablety pohromadě pomocí kontaktů excipient-excipient. Díky podobné velikosti mají pelety minimální sklon k segregaci. Placebo pelety se deformují ochotněji než pelety obsahující lék. Tablety se rychle rozpadají a jsou uvolňovány pelety obsahující lék. Placebo pelety nemají vliv na kinetiku uvolňování léku z pelet obsahující lék. Proto je výhodné lisování směsi obsahující placebo pelety a pelety obsahující lék.

V této studii byla použita následující plniva: mikrokrytalická celulóza (MCC, Avicel PH 101), bezvodá laktosa a rozvolňovala kroskarmelosa sodná, kros повідon, škrobový glykolát sodný. Byly připraveny základní směsi obsahující MCC 100%, směs MCC a laktosu v poměru 62,5% : 37,5% a v poměru 25%: 75%. Byly použity směsi bez rozvolňovadel a také směsi obsahující 4% a 8% rozvolňovadla (3 druhy rozvolňovadel).

Různé formulace byly připraveny tak, že 500 g práškové hmoty, a to směsi plniv s rozvolňovadly a nebo směsi bez rozvolňovadel, bylo mícháno v mixéru po dobu 5 minut, poté bylo přidáno optimální množství granulační tekutiny průběžně během 20 sekund a míchání vlhké směsi pokračovalo dalších 10 minut s občasnými přestávkami pro seškrabání směsi ze stěn nádoby. Následně byla provedena extruze pomocí extruderu s 1 mm clonou. Extrudát byl okamžitě sferonizován pomocí sferonizéru. Obsah vlhkosti v peletách byl určen okamžitě po sferonizaci a také po mrazovém sušení. Pelety byly podrobeny mrazovému sušení, které probíhalo ve třech fázích V úvodní studii bylo posuzováno optimální množství granulační tekutiny. Jedná se o takové množství granulační tekutiny, při kterém jsou získány téměř sferické částice. Když je granulát příliš suchý, je obtížné ho extrudovat, a to má za následek anizometrické částice. Naopak, pokud je granulát příliš vlhký, dochází k aglomeraci na sferonizační desce, a tím ke zvětšení aglomerátů.

Bylo zjištěno, že s rostoucím obsahem MCC, kroskarmelosy nebo krosopovidonu ve směsi je požadováno více granulační tekutiny a tím tyto směsi měly i větší obsah vlhkosti. Kroskarmelosa sodná může přijmout více vody než krosopovidon.

Během procesu mrazového sušení dochází k minimálnímu zmenšení velikosti částic. Voda je odstraněna ze skeletonu pevného materiálu ve zmrazeném stavu a mrazově sušené pelety mají podobnou velikost částic jako vlhké pelety, ale mají vysokou porozitu.

Pelety byly následně zkoumány. Pravá hustota (ρ_a) mrazově sušených pelet byla určena pomocí heliového pyknometru a zdánlivá hustota částic (ρ_t) byla určena pomocí rtuťového porozimetru. Byla vypočítána porozita $\varepsilon = 100 (1 - (\rho_a)/(\rho_t))$. Pomocí optického mikroskopu byly změřeny rozměry částic a byla vypočítána povrchová plocha částic. Na příčném řezu byly pelety MCC obsahující kroskarmelozu více porézní než pelety z čisté MCC, to je spojeno s požadavkem většího množství granulační tekutiny v přítomnosti kroskarmelosy.

Mrazově sušené placebo pelety byly lisovány na jednoduchém tabletovacím lisu. Cílová hmotnost tablet byla 430 mg. Razidla měla průměr 10 mm. Rychlost lisování byla 100 mm/s a v dodatečné studii také 20 mm/s. Tablety byly lisovány při tlaku 40, 60, 80, 100, 120, 140 a 160 MPa. Z hodnot síly horního a dolního razidla a z hodnot posunutí razidla bylo možné vypočítat tloušťku výlisku během lisování. Z hmotnosti výlisku a pravé hustoty byla vypočítána relativní hustota tablety při lisování. Na testovacím zařízení pro měření tvrdosti byla změřena drtící síla tablet a následně byla vypočítána pevnost tablet. Kompaktnost tablet byla vypočítána z hodnot pevnosti tablet jako funkce tlaku. Kompaktnost je definována jako schopnost perel transformovat se do výlisku o určité mechanické pevnosti. Pro každou formulaci směsi byla také změřena doba rozpadu tablet vyrobených při lisovacím tlaku 60 a 80 MPa podle USP lékopisu.

Vliv obměn ve formulaci směsi na změnu porozity pelet

Bylo sledováno, že s rostoucím obsahem MCC a koncentrací rozvolňovadel se zvýšila porozita mrazově sušených pelet. Ve směsích obsahujících škrobový glykolát sodný nebo kroskarmelosu vzrostla porozita pelet mnohem více než u pelet s krospondonem. S rostoucím obsahem MCC vzrostla porozita pelet. Pelety s vyšším obsahem vlhkosti měly vyšší porozitu. Rostoucí obsah vnitřní vlhkosti určený po extruzi-sferonizaci měl za následek úměrný vzestup porozity mrazově sušených pelet.

Analýza dat o lisování byla provedena pomocí **Heckelovy rovnice**

$$\ln 1/(1-D) = KP + A$$

D=relativní hustota výlisku při tlaku P

K= materiálová konstanta, sklon rovné linky v křivce

Reciproká hodnota K $\rightarrow 1/K$ je P_y (= průměrné podlehnutí tlaku)

Konstanta A= je funkcí původního objemu výlisku, může být ve vztahu ke zhuštění materiálu během plnění matrice a během přeskupení částic.

Regresní analýza byla provedena v rozmezí tlaků 50-150 MPa a byly určeny hodnoty P_y pro různé formulace pelet. Hodnota P_y byla určena při dvou rychlostech lisování, následně byl vypočítán faktor SRS (=citlivost na rychlost napětí).

$$SRS = P_{y2} + P_{y1} / P_{y2} \times 100$$

P_{y1} (určen při rychlosti lisování 20 mm/s)

P_{y2} (určen při rychlosti lisování 100 mm/s)

Výsledky regresní analýzy ukázaly, že poměr MCC a laktosy je významným faktorem, který ovlivňuje hodnotu P_y . Při vzrůstajícím obsahu MCC ve formulaci byly produkovány pelety s nižšími hodnotami P_y a vyšší kompaktností. Pro formulace s převládajícím MCC byla Heckelova křivka strmější, sklon křivky byl tedy větší, a to má za následek menší hodnotu P_y . Může to být vysvětleno tak, že laktosa má vyšší hodnotu P_y než MCC, takže formulace s převládající laktosou mají vyšší hodnotu P_y . V této studii neměla rozvolňovadla vliv na hodnotu P_y .

S rostoucí rychlostí lisování se změnila hodnota P_y . Při nižší rychlosti lisování 20 mm/s představovaly pelety větší plastickou deformaci než při rychlosti 100 mm/s, a to mělo za následek statisticky nižší hodnotu P_y při nižší rychlosti lisování. Kromě toho hodnota SRS naznačuje časově závislou složku v deformačním procesu. Směsi s 8% glykolátu sodného nebo 8 % krospovidonu měly větší hodnotu SRS.

Ve druhé studii byl posouzen lisovací profil pro různé velikosti částic (14-18 , 18-20, 20-25 μm) při rychlosti horního razidla 10 mm/s. Na počátku lisování docházelo ke zhuštění materiálu pomocí křehkých zlomů. Poté pelety představovaly plastickou deformaci a v této oblasti byly křivky pro různé velikosti částic rovnoběžné.

Mrazově sušené pelety představovaly plastickou deformaci i křehké zlomy. Přítomnost těchto dvou mechanismů deformace je vhodná. Když jsou lisovány placebo pelety s peletami obsahující lék, tak při počáteční fragmentaci placebo pelet na původní částice by mohlo dojít k plnění prostoru mezi peletami obsahující lék a také k plnění prostoru, který je obklopuje. Plastická deformace jemných částic bude potom zvyšovat interakce excipient-excipient, takže budou produkovány pevnější výlisky.

Důležité bylo také předurčení pevnosti tablet. Největší pevnost tablet vykazovaly výlisky z MCC s 8% kroskarmelosy. Krospovidon a škrobový glykolát sodný neměly významný vliv na pevnost tablet. S rostoucí koncentrací kroskarmelosy ve směsi s převládající MCC byly produkovány tablety s vyšší pevností než ve směsi s převládající laktosou. Avšak v nepřítomnosti kroskarmelosy směsi s převládající MCC produkovaly tablety s nižší pevností než směsi s převládající laktosou. Ve struktuře čistých MCC pelet převládají spojení pomocí vodíkových můstků. Právě vodíkové můstky podporují tvorbu pevnějších pelet než jsou pelety z laktosy. MCC pelety jsou pevnější, ale obtížněji deformovatelné, což má za následek výlisek o menší pevnosti. U směsi s 8 % kroskarmelosy by požadavek na větší množství granulační tekutiny mohl vést k poklesu množství vodíkových vazeb mezi MCC molekulami. To má za následek měkčí pelety, které se deformují ochotněji a poskytují pevnější tablety při působení tlaku. Proto kombinace MCC a kroskarmelosy poskytuje kompaktní pelety a při lisování poskytuje tablety s nejvyšší pevností.

Doba rozpadu tablet byla určena u tablet lisovaných při tlaku 60 MPa a 80 MPa. Tablety lisované při větším lisovacím tlaku vykazovaly delší dobu rozpadu než tablety lisované při nižším tlaku. Tablety s větším podílem laktosy měly delší dobu rozpadu než tablety z MCC.

S rostoucím obsahem MCC a různých rozvolňovadel (především kroskarmelosy) se obecně zvyšuje požadavek na granulační tekutinu, takže marazově sušené pelety vykazovaly vyšší porozitu a lepší kompaktnost. Studie prokázala, že formulace s vysokým obsahem MCC měly nižší hodnotu P_y , a proto byly více lisovatelné než formulace s vysokým obsahem laktosy. Rozvolňovadla neměla vliv na lisovatelnost pelet.

Složení směsi	Počáteční vlhkost %	Porozita %	P_y (MPa)	Pevnost tablet (MPa)
MCC 100%	55,7	35,62	79,1	0,24
+ 4% kroskarmelosy	59,5	56,35	78,2	1,12
+ 8% kroskarmelosy	62,1	60,25	80,5	1,99
+ 4% kros повідonu sodného	56,8	39,38	104,3	0,57
+ 8% kros повідonu sodného	27,6	41,90	110,0	0,64
+ 4% škrob.glykolátu sodného	56,5	46,45	112,7	0,38
+ 8% škrob.glykolátu sodného	59,7	60,65	123,5	0,88
MCC : laktosa 62,5 : 37,5	36,8	39,89	92,1	0,42
+ 4% kroskarmelosy	44,7	49,18	105,4	1,11
+ 8% kroskarmelosy	50,0	56,54	101,2	1,65
MCC : laktosa 25 : 75	36,4	34,58	112,0	0,94
+ 4% kroskarmelosy	34,1	43,08	115,4	1,05
+ 8% kroskarmelosy	40,2	48,11	112,6	1,30

Složení směsi	P_y (MPa) při lis. rychlosti 20 mm/s	P_y (MPa) při lis. rychlosti 100 mm/s	SRS
MCC 100%	65,6	79,1	20,6
+ 8% kroskarmelosy	66,9	80,5	20,3
+ 8% krospovidonu sodného	70,8	110,0	55,4
+ 8% škrob.glykolátu sodného	51,3	123,5	140,7
MCC : laktosa 25 : 75	91,1	112,0	23,0
+ 8% kroskarmelosy	98,7	112,6	14,1

Další autoři, **Peter Kühn** a **Jobst B.Mielck** ^{10.)} studovali lisovací chování systému pelet a matrice a posuzovali toto chování pomocí různých modelů lisování. Pro svou studii použili systém pelet se základní matricí. Pelety, které mohly obsahovat léčivou látku, byly kombinovány s excipienty, které umožní zakotvení pelet v matrici. Matrice chrání pelety před mechanickým poškozením a je odpovědná za pevnost tablet.

Jako modelové pelety byly použity cukerné pelety bez léku a pelety obsahující lék teofylin, tzv.teofylinové pelety. Pomocí síťování byly získány pelety o blízké velikosti pro oba druhy pelet a pro tabletování byly použity velikostní frakce 1,00-1,25 mm. Teofylinové pelety (TP) byly připraveny tak, že cukerné pelety (CS) o průměru 0,63-0,80 mm byly zvoleny jako startovací jádra a byly vloženy na dno fluidní sušárny. Byla připravena směs obsahující 66% krystalického teofylinu, 22,6% fosforečnanu vápenatého a 11,4% HPMC. Tato směs pevných látek byla dispergována ve vodě, aby vznikla suspenze obsahující 30 % pevných látek. Tato suspenze byla pomocí trysek nastříkána na startovací jádra ve fluidní sušárně. Pelety byly následně pokryty tenkým filmem enterosolventní vrstvy (Eudragit RS/RL) při dvou koncentracích plastifikátoru (10% a 20% triethylcitrát). Díky různým koncentracím plastifikátoru byly získány pelety s různými mechanickými vlastnostmi filmu. Nanášení enterosolventní vrstvy se uskutečnilo také ve fluidní sušárně. Pelety (cukerné pelety a teofylinové pelety) byly následně smíchány s matricovým základem. Jako hlavní složka matricového základu byla zvolena mikrokrytalická celulóza typ Avicel PH 200. Tento typ mikrokrytalické celulózy má vysokou porozitu a podléhá plastické deformaci.

Menší podíl představoval PEG 4000. PEG 4000 byl přidán, aby modifikoval vlastnosti plasticky neformovatelné mikrokrytalické celulosy. Byly připraveny matricové základy obsahující 5% 15% 30% PEG 4000 v MCC. K těmto matricovým základům se přidaly pelety. Směsi pro lisování obsahovaly 0% 30% 50% 60% (w/w) pelet. Protože hustota obou typů pelet byla rozdílná, směsi pro lisování obsahující 50% a 60% cukerných sfér odpovídaly směsím s 44% a 54% teofylinových sfér (jedná se o hmotnostní podíly). Objemový podíl sfér ve směsi byl tedy 25% a 32%. Byla vypočítána hmotnost matricového základu a pelet potřebné pro 1 tabletu. Lisování tablet bylo provedeno na excentrickém tabletovacím lisu a rychlost byla 25 rpm. Razidla měla průměr 14 mm. Lisování probíhalo tak, aby bylo dosaženo $D_{rel,max}$ 0,60 0,65 0,70 0,75 u vzorků s cukernými peletami a $D_{rel,max}$ 0,70 a 0,75 u vzorků s teofylinovými peletami.

Pravá hustota matricových základů a cukerných pelet byla určena pomocí plynového pyknometru. Pravá hustota teofylinových pelet byla určena pyknometricky s použitím tekutého média, a to tekutého parafinu, protože při použití plynové pyknometrie plyn pronikal do lékové vrstvy. Srovnatelnost výsledků obou metod byla prokázána určením pravé hustoty „skleněných kapek“. Sypné a setřesné hustoty byly určeny pomocí metod uvedených v Evropském lékopisu. Také byla analyzována mechanická pevnost cukerných a teofylinových pelet.

Princip lisování:

Systém pelet s matricí je považován za dvoukompartmentový systém, kde pouze vnější souvislý kompartment, tedy matrice, se stlačuje během lisování. Vnitřní kompartment (pelety) představuje nesouvislý kompartment, který má téměř konstantní objem během lisování. Pro všechny experimenty byla minimální vzdálenost razidel upravena na konstantní hodnotu 4,5 mm, takže prostor v matrici odpovídal minimálnímu objemu $0,693 \text{ cm}^3$. Lisování bylo tedy provedeno jako zhuštění materiálu k definované maximální relativní hustotě matrice $D_{rel,max}$. Pro výpočet určité $D_{rel,max}$ je potřeba znát hustotu prášku v matrici a hustotu pelet v matrici. Dvoukompartmentový systém omezuje množství pelet, které může být zvoleno, aby byla dosažena teoretická hustota hmoty. Objemový podíl 52% pelet odpovídá maximálnímu zhuštění v krystalické mřížce.

Data o lisování byla analyzována pomocí Kawakitovy rovnice, Heckelovy rovnice a pomocí Weibulovy funkce.

Kawakitova rovnice:

$$C = V_0 - V_p / V_0 = a \cdot B \cdot p / (1 + bP)$$

Tato rovnice považuje proces zhuštění materiálu jako relativní redukci objemu mezi dvěma razidly ve vztahu k počátečnímu objemu při prahovém tlaku. Konstanta (a) je rovna počáteční porozitě a odpovídá celkovému redukovatelnému objemu při nekonečně velkém tlaku. Konstanta (b) představuje stupeň zakřivení křivky (křivka: redukovaný objem – oproti tlaku). Reciproká hodnota (b) $\rightarrow 1/b$ představuje tlak nutný pro redukci porozity na $1/2$. Konstanty (a) i (b) jsou ve vztahu k fyzikálním vlastnostem materiálu. Cílem této studie bylo posoudit lisovací chování matrice a účinek pelet na toto chování.

Heckelova rovnice:

$$\ln 1 / (1 - D) = k \cdot P + A$$

Aktuální vzdálenost mezi razidly je transformována do relativní hustoty prášku D_{rel} , takže tato rovnice vyžaduje znalost hodnot pravé hustoty všech složek. Heckelova křivka znázorňuje vztah mezi $\ln 1 / (1 - D_{rel})$ a tlakem. Z křivky lze odhadnout sklon (k) a intercept (A). Pelety jsou považovány za mechanicky tuhé a matrice jako snadno a nevratně neformovatelná. Lisovací chování matrice se bude zdát lepší, když objem obsazený peletami bude vyloučen z výpočtu relativní hustoty.

Weibulova funkce:

$$P(t) = P_{max} \left\{ (t_{end} - t) / (t_{end} - t_{max}) \right\}^y e^{1 - \left\{ (t_{end} - t) / (t_{end} - t_{max}) \right\}^y}$$

Tato funkce dává do vztahu sílu nebo tlak a čas (pro známý objem, který bude stlačen ke známé relativní hustotě). Funkce vyžaduje znalost pravé hustoty materiálu. Časový interval dat k analýze = t_c je kontaktní čas. Uvnitř tohoto kontaktního času překročí tlak maximální tlak P_{max} při čase t_{max} . Parametr (y) popisuje, jak strmě roste tlak k tlaku P_{max} . Polohu t_{max} uvnitř kontaktního času vyjadřuje parametr β . β je definován jako % času, které zbývá od t_{max} do konce kontaktního času t_{end} . Parametry β a (y) jsou vhodné pro charakterizaci zhuštění různých excipientů, léků, směsí, obzvláště při použití y/β diagramu. Parametry umožňují rozlišit, zda při zhuštění převládá plastická deformace nebo fragmentace.

Kawakitova rovnice :

V_0 byl považován za objem při prahovém tlaku 1 MPa. Při tomto tlaku byl vypočítán objemový podíl pelet v matrici 25% a 32%. Parametr (a) odpovídá počáteční porozitě.

S rostoucím podílem pelet porozita hmoty klesá a hodnota parametru (a) také klesá.

S rostoucím podílem pelet ve směsi roste odpor proti lisování celkové směsi. Hodnota parametru (a) pro směsi s teofylinovými peletami byla výrazně vyšší než pro směsi s cukernými peletami. To by mohlo znamenat, že teofylinové pelety, které mají porézní lékovou vrstvu, nebyly pouze deformovány a potenciálně zlomeny, ale také byly zhuštěny během lisování. Rozdíl hodnot parametru (a) pro směsi s TP a CS odpovídá rozdílu objemu 7,5 - 8%. Parametr $1/b$ představuje tlak potřebný k redukci objemu na $\frac{1}{2}$. S rostoucím podílem pelet hodnota parametru $1/b$ roste. Hodnota parametru ($1/b$) se lišila pouze lehce mezi směsmi s různými typy pelet. Pomocí Kawakitových parametrů nebyl odhalen rozdíl ve flexibilitě filmu u teofylinových pelet. Pravděpodobně obal s filmem s 20% TEC bude mít větší flexibilitu.

Z výsledků vyplývá, že typ pelet ovlivňuje lisovací chování směsi, což je způsobeno mechanickými vlastnostmi pelet. Mezi peletami CS a TP byly tedy zjištěny rozdíly v porozitě, ale nebyly výrazné rozdíly v odporu k lisování. Kawakitův model je vhodný model pro oba typy pelet. Jeho parametry odráží doplňkové zhuštění teofylinových pelet odděleně od zhuštění původní matrice. Kawakitův model je vhodný nástroj pro odlišení aktuálních změn v porozitě během lisování u takto složitých systémů matrice s peletami.

Objemový podíl pelet při $V_0=1$ MPa	Hmotnostní podíl pelet	Parametr (a)	Parametr $1/b$
25	50 CS	0,515	19,2
	44 TP 10	0,588	20,9
	44 TP 20	0,590	21,6
32	60 CS	0,480	23,5
	54 TP 10	0,556	21,2
	54 TP 20	0,562	22,3

Podíl PEG 4000 v MCC (%)	Hmotnostní podíl cukerných sfér (%)	Parametr (a)	Porozita hmoty
5	0	0,789	0,736
	30	0,643	0,658
	50	0,557	0,590
	60	0,522	0,549
15	0	0,771	0,715
	30	0,628	0,638
	50	0,543	0,562
	60	0,502	0,535
30	0	0,744	0,682
	30	0,601	0,612
	50	0,515	0,537
	60	0,480	0,514

Heckelův model $\ln 1/1-D = k.P + A$

V Heckelově výrazu ($1/1 - D_{rel}$) je za relativní hustotu považována hustota celé hmoty tabletovací směsi. S rostoucím podílem cukerných pelet ve směsi 0 – 60% bylo větší zakřivení v počáteční fázi lisování. To bylo vysvětleno tak, že pelety narušují shlukování částic matrice a pelety budou měnit svou pozici uvnitř směsi a dojde k většímu zhuštění během časné fáze lisování. S rostoucím podílem pelet v matrici sklon v lineární části křivky klesal. Proto když výraz ($1/1 - D_{rel}$) bude vztažen výhradně k matricovému základu, bude zřejmá redukce lisovatelnosti s rostoucím podílem pelet. S rostoucím podílem PEG 4000 v matricovém základu byl zřetelný menší sklon křivky, tudíž horší lisovatelnost směsi. Heckelova křivka pro směsi obsahující teofylinové pelety se odlišuje od křivky pro směsi s cukernými peletami. Teofylinové pelety vykazovaly menší odpor proti lisování než cukerné pelety, a to díky dynamickým interakcím mezi matricí a TP peletami během celého lisovacího cyklu. Chování TP pelet během lisování bylo stabilní a v závislosti na tlaku došlo k deformaci a zhuštění porézní lékové vrstvy.

Weibulova funkce

Pro čisté matrice bez pelet se pouze hodnoty β (posun polohy max.tlaku) měnily s rostoucím $D_{rel,max}$. Rostoucí podíl cukerných pelet vedl k vzestupu parametru (y), protože s rostoucím podílem pelet je sklon křivky směrem k max.tlaku více strmý.

Materiál	Pyknometrická hustota helium (g/cm ⁻³)	Pyknometrická hustota tekutý parafin (g/cm-3)
MCC	1,564	
PEG 4000	1,229	
cukerné sféry	1,544	
cukerné sféry (základ pro TP pelety)	1,575	
"skleněné kapky"	2,940	2,931
teofylinové pelety s 10%TEC		1,240
teofylinové pelty s 20% TEC		1,217

2.2.6. Granulace

Také příprava granulátu různými granulačními technikami může ovlivnit výsledné fyzikální a mechanické vlastnosti tablet. Právě vliv granulace sledovali ve své studii **Eijiro Horisawa, Kazumi Danjo a Hisakazu Sunada**^{11.)}. Autoři zjistili, že výsledné vlastnosti tablet závisí na použitém materiálu a na metodě granulace. Autoři zvolili pro studii laktosu a mikrokrytalickou celulosu typ Avicel PH 101. U obou prášků byl zjištěn střední průměr částic a pravá hustota. Pro porovnání byly použity cukerné pelety. Jako pojivo byl použit polyvinylpyrrolidon.

Granuláty laktosy (pod označením LC-1, LC-2 , LC -3) byly připraveny různými technikami. **LC-1** granulát byl připraven pomocí fluidní granulace, kdy bylo 800 g laktosy granulováno se 160 g 5% vodného roztoku PVP ve fluidním granulátoru. Roztok pojiva byl přidáván periodicky rychlostí 10 g/min. Rychlost sítování byla 5g/min a přestávky při třepání byly nezbytné. Teplota vstupního vzduchu byla 60°C. Získaný vlhký granulát byl okamžitě sušen na konstantní hmotnost při výstupní teplotě 50°C. Pomocí sítování byla získána frakce velikosti částic 0,85-1,18 mm.

LC-2 granulát byl připraven pomocí extruzní granulace. 800 g laktosy bylo smícháno se 160 g 5% vodného roztoku PVP při použití hnětače. Vlhká hmota byla protlačena přes 1 mm clonu. Extrudovaný granulát byl sušen při 60°C po dobu 3 hodin. Prosítovaná velikost částic byla stejná jako u LC-1.

LC-3 granulát byl připraven pomocí vytřepávací metody, kdy se ve stříhovém V-granulátoru smíchalo stejné množství laktosy a roztoku pojiva jako u předchozích metod. Rychlost příčné spirály byla nastavena na 3000 rpm a rychlosti nože 300 rpm. Po granulaci byl granulát podroben sferonizaci, následně byl sušen a přesítován.

Granuláty mikrokrytalické celulosy (pod označením MCC-1, MCC-2, MCC-3, MCC-4, MCC-5) byly také připraveny různými technikami.

MCC-1 granulát byl připraven pomocí extruzní granulace, kdy byl prášek MCC smíchán s vodou ve stejném poměru jako u laktosy.

MCC-2 a **MCC-3** granuláty byly připraveny pomocí suché granulace válcovým lisem. Lis byl vybaven dvěma válci, které pracovaly proti sobě. Výlisky byly drceny kotoučovým granulátorem, aby byl získán granulát. MCC-2 a MCC-3 granuláty byly vyrobeny z výlisků slisovaných pod tlakem 5 MPa nebo 10 MPa.

MCC-4 a **MCC-5** granuláty byly připraveny metodou vytřepávací granulace. MCC prášek byl granulován s vodou. Byl využit stejný stroj jako v případě laktosy. MCC-4 granulát byl získán bez procesu sféronizace, MCC-5 granulát byl získán po procesu sféronizace. Proces sféronizace proběhl před sušením a síťováním.

Následně byly všechny granuláty podrobeny mnoha testům. Pomocí zobrazovacího analyzátoru se zjistila velikost částic a byl vypočítán ukazatel tvaru částic ψ_g . Hodnota ψ_g v rozmezí 0-1 klesala, když nepravidelnosti nebo nerovnosti povrchu částic rostly. Byla změřena hustota granulátu pomocí rtuťového porozimetru a sypná hustota. Pro měření sypné hustoty byl 1 gram granulátu nasypán do odměrného válce o vnitřním průměru 16 mm. Také byla změřena drtící síla F_g pomocí přístroje pro testování tvrdosti. Bylo změřeno 30 částic. Bylo zjištěno, že granulát s většími nerovnostmi povrchu, který měl menší hodnoty ψ_g , měl větší intergranulární porozitu. Drtící síla granulátu rostla s klesající intragranulární porozitou granulátu. Platí, že metoda vytřepávání (připravené granuláty LC-3 a MCC-4, MCC-5) při přípravě granulátu měla za následek nejvíce kompaktní a tvrdé granuláty. Laktosa je materiál, který se deformuje pomocí křehkých zlomů, zatímco mikrokrytalická celuloza představuje plasticky se deformující materiál. Při přípravě granulátu laktosy byla pojivová složka v granulačním roztoku nanesena mezi sousední částice a vytvořila pevné můstky. V případě granulátu mikrokrytalické celulosy se molekulární řetězce navlhčené celulosy spojovaly navzájem pomocí vodíkových můstků. Následně byl každý granulát lisován při použití tlaku 50,100,150,200,250 MPa. Vylisované tablety byly podrobeny následujícím testům: měření stupně stlačení, měření elastického návratu a měření radiální pevnosti tablety. Měření stupně stlačení se vypočítalo z výšky granulátu v matici před lisováním a z výšky tablety při tlaku P pomocí vzorce $C = (H_o - H_p) / H_o \times 100$. Měření elastického návratu se vypočítalo z výšky tablety při tlaku P a 24 hodin po vyjmutí tablety podle vzorce $ER = (H_e - H_p) / H_p \times 100$.

Fyzikální a mechanické vlastnosti granulátu						
	Průměr částic (μm)	Index tvaru Ψ_g	Drtící síla (N)	$\epsilon_{\text{intragranular}}$	$\epsilon_{\text{intergranular}}$	ϵ_o
LC-1	1038	0,558	0,99	0,329	0,600	0,731
LC-2	1016	0,553	0,83	0,297	0,606	0,723
LC-3	896	0,829	4,80	0,203	0,483	0,588
NP	934	0,927	2,51	0,184	0,423	0,530
MCC-1	1096	0,538	7,50	0,296	0,603	0,720
MCC-2	1050	0,584	6,77	0,224	0,640	0,720
MCC-3	1117	0,602	8,31	0,176	0,603	0,673
MCC-4	1023	0,774	14,34	0,111	0,521	0,574
MCC-5	943	0,882	13,74	0,093	0,416	0,470

Data o lisování byla analyzována pomocí **Heckelovy rovnice**:

$$\ln 1/\epsilon = K_i P + 1/\epsilon_o$$

(ϵ a ϵ_o jsou porozity při tlaku P a při tlaku 0, K_i je konstanta).

Heckelova křivka byla získána zakreslením tlaku oproti logaritmu reciproké hodnoty porozity. Z křivky byla odvozena konstanta K_1 . K_1 je počátečním sklonem křivky a vztahuje se k plnění prázdných prostorů při skluzu granulátu. K_2 je sklon následujícího procesu. Reciproká hodnota K_2 z Heckelovy křivky, tedy $1/K_2$ v MPa je považována za podlehnutí tlaku vzorku materiálu, jedná se tedy o schopnost materiálu deformovat se plasticky.

Hodnoty $1/K_2$ u laktosy se lišily jen nepatrně mezi granulačními metodami. Tyto hodnoty byly skoro ekvivalentní hodnotě prášku laktosy. To naznačuje, že granulát laktosy se zlomí na skoro primární částice při tlaku nad 2 MPa.

Parametry z Heckelovy křivky pro tablety vyrobené lisováním granulátu			
	Počáteční fáze	Druhá fáze (2-10 MPa)	
Materiál	K_1	K_2	$1/K_2$ (MPa)
LC-1	0,251	0,063	15,92
LC-2	0,326	0,062	16,14
LC-3	0,122	0,051	19,65
Prášek LC	1,646	0,048	20,95
NP	0,125	0,058	17,35
MCC-1	0,145	0,041	24,64
MCC-2	0,303	0,046	21,66
MCC-3	0,238	0,036	27,46
MCC-4	0,076	0,018	56,36
MCC-5	0,063	0,015	65,74
Prášek MCC	0,178	0,041	24,12

Po vyjmutí tablet z matrice byla vypočítána porozita tablety z hodnot hustoty a hmotnosti tablety a byla zjištěna radiální pevnost tablet. Autoři této studie zjistili, že pevnost tablet z křehkých granulátů laktosy je nízká a je málo ovlivněna granulacími metodami. Granulát laktosy je zlámán na téměř práškovitý materiál v počáteční fázi lisování, a proto pevnost tablet z granulátu laktosy není tak odlišná od pevnosti tablet připravených přímým lisováním prášku laktosy. Radiální pevnost všech tablet mikrokrystalické celulosy z rozdílně připravených granulátů byla menší než pevnost tablet připravených přímým lisováním prášku mikrokrystalické celulosy. Pevnost tablet mikrokrystalické celulosy značně závisela na způsobu granulace. Tablety vyrobené z granulátů MCC-4 a MCC-5 získané metodou vytřepávání měly malou intrapartikulární porozitu a nízkou radiální pevnost. Granulát připravený extruzí (MCC-1) nebo suchou granulací (MCC-2, MCC-3) poskytl pevné tablety. Plastická deformace granulátu mikrokrystalické celulosy během lisování byla horší než u práškovitého materiálu. Kontaktní plocha mezi částicemi granulátu v tabletě se zdála menší, což by mohlo vysvětlit pokles v utváření vazeb mezi granulemi.

Charakteristika tablet lisovaných při 250 MPa		
Materiál	Porozita tablety ε_t	Radiální pevnost tablet (MPa)
LC-1	0,103	1,87
LC-2	0,070	1,68
LC-3	0,096	1,98
Prášek LC	0,063	2,19
NP	0,022	2,99
MCC-1	0,051	4,10
MCC-2	0,119	5,75
MCC-3	0,082	5,91
MCC-4	0,071	0,77
MCC-5	0,060	0,30
Prášek MCC	0,046	11,34

2.2.7. Trn

Také základní charakteristiky lisovacího trnu jako je jeho průměr a zakřivení mohou ovlivnit proces lisování plniv. Autoři studie **Filip Kiekens, Ann Debunne, Chris Vervaet, Lieven Baert, Filip Vanhoutte, Ivo Van Assche, Francois Menard, Jean Paul Remon** ^{12.)} posuzovali vliv efektivního lisovacího tlaku P_{eff} , průměru a tvaru razidla a hloubky plnění matrice na parametr P_y z Heckelovy rovnice. Objemová redukce prášku při lisování je obvykle kvantifikována pomocí parametru P_y z Heckelovy rovnice. P_y je považován za materiálovou konstantu. Protože se hodnoty P_y pro stejný materiál v dostupné literatuře od různých autorů lišily, bylo nezbytné vyšetřit experimentální podmínky, které mohou tento parametr ovlivnit.

Pro studii zvolili mikrokrytalickou celulosu z důvodu dobrých tokových vlastností a dobré kompaktnosti. Pravá hustota tohoto plniva byla určena pomocí heliového plynového pyknometru. Lisování tablet bylo uskutečněno na lisovacím simulátoru, který byl vybaven měničem zatížení a posunutí. Byl zvolen stejný rozsah horního a dolního razidla, aby došlo k symetrickému stlačování materiálu. Při nesymetrickém lisování se síla stlačení pomocí horního a dolního razidla liší a závisí na přenosu síly v prášku. Okamžitá rychlost razidla byla udržována konstantní 5 mm/s. Během lisování byla data o posunutí horního a dolního razidla nahrávána a byla opravena kvůli deformaci razidla. Prášek mikrokrytalické celulosy byl ručně plněn do matrice. Nadbytečný prášek byl seškrabán a slisován pomocí plochých razidel do plochých tablet o průměru 4 mm, 9,5 mm a 12 mm. Kromě plochých razidel byla také použita série razidel s konkávním povrchem. Konkávní razidla měla konstantní poměr zakřivení/poloměr razidla roven třem. Rozsah horního a dolního razidla byl upraven tak, aby bylo možno vypočítat nejméně 8 různých tzv. „efektivních tlaků P_{eff} “ v rozmezí 10-350 MPa.

$$P_{eff} = \sqrt{(P_{\text{horní razidlo}} \times P_{\text{dolní razidlo}})}$$

Pro každou sérii vzorků byla matrice plněna do hloubky 4,5 mm, 7,5 mm a 10,5 mm. Mechanismus deformace materiálu byl určen pomocí **Heckelova modelu**.

$$\ln 1/E = KP + A$$

E= porozita tablety

P= efektivní lisovací tlak (P_{eff}) v matrici

K, A = parametry z regresní analýzy

Pomocí počítačového programu byly hodnoty o posunutí razidel, hmotnost tablet určená okamžitě po lisování a pravá hustota materiálu použity pro výpočet zdánlivé hustoty prášku ($1/E$). Při použití Heckelovy křivky bylo stádium stlačování materiálu podrobeno lineární regresní analýze. Rozmezí tlaků bylo zvoleno v horních 50% hodnoty P_{eff} . Hodnota K je sklon lineární části Heckelovy křivky. Z hodnoty K byla vypočítána reciproká hodnota $1/K \rightarrow P_y$, což je tzv. podlehnutí tlaku. Bezprostředně po vylisování tablet byla zjištěna jejich hmotnost a výška. Byla také změřena destrukční síla pomocí Pharma Testu a následně byla vypočítána radiální pevnost tablet.

Konkávní razidla

Z výsledků vyplývá, že tvar Heckelovy křivky pro vzorky při použití různého průměru razidla a různé hloubky plnění matrice, byl obdobný. Největší vliv na parametr P_y měl efektivní lisovací tlak P_{eff} a zřejmě hloubka plnění matrice také ovlivnila parametr P_y , ale ne v takovém rozsahu jako lisovací tlak. Průměr razidla neměl důležitý vliv na hodnotu P_y . Lisovací tlak byl hlavním faktorem, který určoval fyzikální charakteristiku tablet. Průměr tablet měl také vliv na pevnost tablet.

Plochá razidla

Lisovací tlak byl také nejdůležitějším faktorem, který ovlivnil parametr P_y . Průměr razidla a hloubka plnění matrice měly stejný vliv na parametr P_y . Pevnost tablet byla určena především efektivním lisovacím tlakem P_{eff} , zatímco hloubka plnění matrice měla pouze omezený vliv.

Plochá razidla jsou upřednostňována před konkávními razidly především, když je potřeba určit P_y materiálu. Ploché tablety měly také lepší hmotnostní stejnoměrnost. Relativní standardní odchylka byla 0,92 %. Ploché tablety vykazovaly větší radiální pevnost než konvexní tablety. Vliv parametrů jako průměr razidla, hloubka plnění matrice a lisovací tlak na parametr P_y byl významný pro konkávní razidla. Proto při analýze objemové redukce prášku při lisování pomocí Heckelovy rovnice jsou upřednostňována plochá razidla. Při určení parametru P_y měl největší vliv lisovací tlak.

Heckelova analýza - konvexní tablety průměr razidla 9,5 mm hloubka plnění matrice 7,5 mm			
Lisovací tlak (MPa)	Efektivní tlak P_{eff} (MPa)	P_y (MPa)	Radiální pevnost tablet (MPa)
50	39 ± 1	$59,9 \pm 1,1$	$1,03 \pm 0,02$
150	125 ± 7	$100,3 \pm 1,9$	$3,63 \pm 0,11$
300	259 ± 18	$112,2 \pm 2,3$	$5,92 \pm 0,14$

Heckelova analýza - ploché tablety průměr razidla 9,5 mm hloubka plnění matrice 7,5 mm			
Lisovací tlak (MPa)	Efektivní tlak P_{eff} (MPa)	P_y (MPa)	Radiální pevnost tablet (MPa)
50	54 ± 1	$63,0 \pm 0,3$	$2,56 \pm 0,07$
150	173 ± 10	$89,1 \pm 2,3$	$8,05 \pm 0,24$
300	328 ± 16	$78,8 \pm 1,4$	$9,85 \pm 0,06$

2.2.8. Rychlost lisování

Bylo publikováno také mnoho studií týkající se vlivu rychlosti lisování na parametry z rovnic lisování. Jedna z těchto studií je také od autorů **Mintong Guo, Francis X.Muller a Larry L.Augsurger** ^{13.)}. Jejich úkolem bylo zkoumat proces utváření výlisků při stlačení prášku na lisovacím simulátoru. Pomocí lisovacího simulátoru při dvou rychlostech razidla byly vyrobeny výlisky s výškou 6, 8 a 12 mm. V této studii byl použit nový materiál tzv. upravená mikrokrystalická celulóza SMCC. Tento materiál SMCC byl vytvořen při současném zpracování mikrokrystalické celulózy se 2 % oxidu křemičitého. Mikrokrystalická celulóza je velmi často používané plnivo. Má vynikající kompaktnost, ale poměrně nízkou hustotu a špatné tokové vlastnosti a je citlivá na přítomnost lubrikantů. Upravená SMCC vykazuje o 10-40% lepší kompaktnost než mikrokrystalická celulóza (MCC), má větší hustotu, lepší tokové vlastnosti a je méně citlivá na přítomnost lubrikantů než MCC. V této studii byly porovnány vlastnosti výlisků vyrobených z SMCC s výlisky vyrobenými ze škrobu (Starch 1500), bezvodé laktosy a mikrokrystalické celulózy (MCC). Lisování materiálů bylo uskutečněno na lisovacím simulátoru při konstantní rychlosti razidla 1 mm/s nebo 50mm/s. Lisovací síla byla nízká, byla omezena na 250 N. Tato síla odpovídá síle stlačování hmoty při plnění tobolek na automatickém stroji pro plnění tobolek. Byly vyrobeny výlisky o výšce 6, 8 a 12 mm. Před plněním prášku do matrice byla matrice lubrikována pomocí roztoku stearanu hořečnatého v acetonu. Hmotnost prášků byla upravena, aby byly získány výlisky o určené výšce. Pravá hustota všech materiálů byla změřena pomocí heliového pyknometru. Dále byly změřeny tokové vlastnosti všech materiálů a drtící síla pro výlisky, která je měřítkem mechanické pevnosti výlisků. Data o lisování byla analyzována pomocí modelů Heckel, Kawakita, Shaxby-Evans.

Heckelova analýza $\ln 1/(1-D) = KP + A$

D=relativní hustota (poměr hustoty prášku při tlaku P a pravé hustoty)

K= sklon z lineární části křivky, materiálová konstanta, představuje odpor k redukci objemu nebo k redukci porozity

reciproká hodnota K $\rightarrow 1/K$ je podlehnutí tlaku

A= intercept rovné linky, je funkcí počátečního objemu

Y_E je reciproká hodnota sklonu křivky K a představuje průměrné podlehnutí tlaku u materiálu. Lisovací síly použité v této studii byly nízké, pohybovaly se do 250N. Běžné lisovací síly při lisování tablet dosahují 20kN. Z tohoto důvodu je vhodnější považovat reciprokou hodnotu sklonu křivky za „zdánlivé“ podlehnutí tlaku (parametr AMYP). Hodnota AMYP pravděpodobně odráží odpor k přeskupování a shlukování částic a tření, které se vyvíjí na stěně matrice. Z výsledků této studie vyplývá, že s růstem rychlosti lisování hodnota AMYP roste. Při větší rychlosti lisování je méně času dostupného pro přeskupování a shlukování částic. Také s rostoucí výškou výlisků hodnota AMYP také roste. Stlačuje se větší množství hmoty, a proto bude větší kontaktní plocha výlisku se stěnou matrice. Materiály SMCC a MCC vykazovaly větší hodnoty AMYP než škrob a bezvodá laktosa. Hodnota AMYP je tedy závislá na rychlosti lisování i na druhu materiálu.

Heckelův model

Materiál	Výška výlisku	AMYP (MPa) při rychlosti lisování	AMYP (MPa) při rychlosti lisování
	(mm)	1 mm/s	50 mm/s
SMCC 90	6	35,4	35,6
	8	37,1	40,8
	12	39,3	43
MCC	6	38,7	44,5
	8	39,7	47,1
	12	44,9	47,3
Bezvodá laktosa	6	21,7	28,7
	8	23,2	30,9
	12	24,3	31
Škrob	6	29,1	39,2
	8	29,2	44,2
	12	32,7	50,3

Kawakitova rovnice:

$$P/C = P/a + 1/b$$

$$C = V_0 - V / V_0$$

P= aplikovaný tlak

V_0 =počáteční objem hmoty

V= objem při tlaku P

a,b jsou konstanty

C je stupeň objemové redukce

Konstanta (**a**) je rovna počáteční porozitě. Hodnota (a) je poněkud stálá pro daný materiál. Ideálně by neměly být rozdíly v hodnotě (a) pro určitý materiál. Rozdíly v této hodnotě jsou přisuzovány experimentální metodě. Vzhledem k potížím při plnění prášku do dutiny o malém průměru bylo nejvíce nesrovnalostí zjištěno u 12 mm výlisků, protože jsou nejobtížněji jednotně plnitelné do matrice.

Konstanta (**b**) představuje sílu, která brání lisování. Hodnota (b) musí tedy odrážet mezičásticové tření a kohezi, které brání shlukování a zhuštění, a třecí odpor, který byl vyvíjen stěnou matrice během lisování. Můžeme tedy vyvodit, že parametr (b) poskytuje stejné informace jako AMYP z Heckelova modelu. Parametry (b) a AMYP jsou v inverzním vztahu: $b = C/P (1/a-C)$. S rostoucí rychlostí lisování hodnota (b) klesá.

Kawakitův model pro výlisky s výškou 6 mm

Materiál	Rychlost lisování 1 mm/s		Rychlost lisování 50 mm/s	
	a	b (MPa ⁻¹)	a	b (MPa ⁻¹)
SMCC 90	0,51	0,39	0,52	0,35
MCC	0,36	1,61	0,56	0,26
Bezvodá laktosa	0,39	4,57	0,40	2,73
Škrob	0,30	7,80	0,40	2,40

Kawakitův model pro výlisky s výškou 8 mm

	Rychlost lisování 1 mm/s		Rychlost lisování 50 mm/s	
Materiál	a	b (MPa ⁻¹)	a	b (MPa ⁻¹)
SMCC 90	0,51	0,26	0,70	0,11
MCC	0,66	0,16	0,54	0,19
Bezvodá laktosa	0,29	5,35	0,35	1,57
Škrob	0,27	7,29	0,32	2,92

Kawakitův model pro výlisky s výškou 12 mm

	Rychlost lisování 1 mm/s		Rychlost lisování 50 mm/s	
Materiál	a	b (MPa ⁻¹)	a	b (MPa ⁻¹)
SMCC 90	0,71	0,09	0,60	0,10
MCC	0,75	0,07	0,54	0,11
Bezvodá laktosa	0,30	1,33	0,32	0,69
Škrob	0,22	2,50	0,27	1,26

Shaxby - Evans model

Rovnice popisuje, jak je použitá síla přenášena skrz sloupec prášku v matici

$$F_L / F_U = \exp (- 4 HK / D)$$

F_L = síla dolního razidla

F_U = síla horního razidla

H = výška zátky

D = průměr zátky

K = konstanta specifická pro materiál

$$R = P_{ik} F_L / P_{ik} F_U$$

Hodnota R tzv.koeficient lubrikace označuje, jak úplně se síla horního razidla přenáší skrz sloupec prášku při lisování. Hodnota $R < 1$ představuje nekompletní přenos síly. To je přisuzováno tření mezi stěnou matrice a lisovaným materiálem. Z výsledků vyplývá, že s rostoucí výškou výlisku u všech testovaných materiálů hodnota R klesá. Při větší výšce výlisku se více síly ztratí při překonávání tření mezi stěnou matrice a materiálem, protože bude větší kontaktní plocha stěny matrice s materiálem. Přestože stěna matrice byla lubrikována, tření na stěně matrice bylo stále velké a způsobilo redukci v přenosu síly. U výlisků s výškou 8 nebo 12 mm s růstem rychlosti lisování hodnota R klesá. U výlisků s výškou 6 mm byly hodnoty R kolísavé. To bylo vysvětleno tak, že růstem rychlosti lisování klesá čas pro přeskupení a shlukování částic, které také může ovlivnit vývoj tření na stěně matrice.

Shaxby+Evans model

Materiál	Výška výlisku (mm)	Parametr R při rychlosti lisování 1 mm/s	Parametr R při rychlosti lisování 50 mm/s
SMCC 90	6	0,77	0,75
	8	0,70	0,69
	12	0,60	0,49
MCC	6	0,73	0,73
	8	0,73	0,67
	12	0,63	0,50
Bezvodá laktosa	6	0,72	0,66
	8	0,56	0,58
	12	0,43	0,47
Škrob	6	0,74	0,94
	8	0,71	0,63
	12	0,66	0,61

V této studii byla také posouzena maximální drtící síla MBF. Nejvyšší hodnotu MBF vykazovaly výlisky s výškou 12 mm lisované při rychlosti 50 mm/s. Škrob a bezvodá laktosa představovaly nejnižší hodnoty MBF. V této studii byly také porovnány vlastnosti MCC a SMCC. Nebyly pozorovány rozdíly ve velikosti částic, porozitě nebo krystalinitě. SiO_2 ale změnil povrch částic původní mikrokrystalické celulosy. Tato povrchová nerovnost ovlivňuje interfaciální adhezi, což je důvod pro vyšší kompaktnost SMCC. Za stejných lisovacích podmínek vykazovaly výlisky SMCC větší pevnost než výlisky MCC.

Další autoři **Carmen Monedero Perales, Angel Muñoz Ruiz, Victoria Velasco Antequera, Rosa Jimenez –Castellanos Ballesteros** ^{14.)} také sledovali vliv rychlosti napětí na charakteristiky výsledných tablet. Pro studii zvolili dvě přímo lisovatelné pomocné látky, a to maltodextrin M 510 a maltodextrin QDM 500. Pomocné látky se lišily velikostí částic. Pravá hustota každého prášku byla určena pomocí heliového pyknometru. Množství prášku potřebné pro vytvoření tablety o známé tloušťce při nulové porozitě bylo naváženo a ručně plněno do matrice. Matrice byla lubrikována pomocí 5% roztoku kyseliny stearové v chloroformu. Tablety byly lisovány při 5 různých lisovacích tlacích 30 MPa, 60 MPa, 90 MPa, 120 MPa a 150 MPa. Tablety byly lisovány na univerzálním testovacím stroji INSTRON, Model 8033. Rychlost napětí byla stálá, a to 0,5 MPa/s nebo 5 MPa/s. Byly provedeny úvodní testy a na základě jejich výsledků byla zvolena síla 9,8 N a kontaktní čas 10 s.

Analýza byla provedena pomocí **Heckelovy rovnice**. Pro určení hustoty výlisku byly použity metody měření „tableta v matrici“ a „tableta vyjmutá z matrice“. Hodnoty P_y odvozené z Heckelovy rovnice naznačují, že obě pomocné látky mají stejný mechanismus zhuštění materiálu, a to především pomocí plastické deformace.

Při fixované rychlosti napětí během dekomprese došlo k dalšímu zhuštění materiálu. To naznačují nižší hodnoty P_y při použití údajů získaných pomocí metody „tableta v matrici“ než hodnoty P_y získané metodou „tableta vyjmutá z matrice“. Může to být vysvětleno tak, že rychlost napětí je fixovaná a v tomto okamžiku se může vyskytovat plastický tok materiálu.

Podle **rovnice Robertse a Rowa** byl vypočítán parametr SRS, který představuje citlivost na rychlost napětí $SRS = (P_{y2} - P_{y1}) / P_{y2} \times 100$

P_{y1} je podlehnutí tlaku při nízké rychlosti napětí

P_{y2} je podlehnutí tlaku při vysoké rychlosti napětí

Parametr SRS byl vypočítán v absolutní hodnotě.

Parametr SRS vypočítaný pro obě pomocné látky při použití metod „tableta v matrici“ a „tableta vyjmutá z matrice“ neukazuje statistický rozdíl mezi oběma pomocnými látkami.

Pro maltodextrin M 510 je hodnota SRS 0,097 a pro maltodextrin QDM 500 je SRS 0,233.

Pomocí **rovnice** autora **Monedero Perales** (1994) byly vypočítány kompaktnost a stlačitelnost materiálů.

$$\ln (1 - HV / HV_{\max}) = y P_a D_r$$

HV je odpor k deformaci (Vickerova tvrdost)

HV_{\max} je kompaktnost (MPa)

P_a je použitý tlak

D_r je relativní hustota

y je stlačitelnost (MPa^{-1})

Maximální hodnota HV (odpor proti deformaci) je získána při použití vysokého lisovacího tlaku. Hodnota HV_{\max} představuje maximální tvrdost, která může být dosažena při nekonečném lisovacím tlaku. Hodnoty HV_{\max} nejsou příliš odlišné pro obě pomocné látky. Hodnota parametru $HV_{\max} < 10^2$ znamená, že hlavní mechanismus stlačení materiálu byl pomocí plastické deformace. HV_{\max} pro obě pomocné látky byl $< 10^2$. Pro obě pomocné látky byl vypočítán parametr y . Hodnota $y > 10^{-2}$ představuje také především plastickou deformaci. To platí také pro obě pomocné látky. Z výsledků vyplývá, že parametr HV_{\max} je závislý na rychlosti napětí, ale parametr (y) je nezávislý na rychlosti napětí.

Z výsledků práce těchto autorů lze shrnout, že maltodextrin QDM 500 představuje materiál více závislý na rychlosti napětí než druhý maltodextrin. Maltodextrin QDM 500 má vyšší hodnotu SRS než maltodextrin M 510. U maltodextrinu M 510 dochází ke stlačení materiálu během dekomprese. Hodnoty P_y vypočítané pomocí metod „tableta v matrici“ a „tableta vyjmutá z matrice“ jsou velmi odlišné u maltodextrinu M 510, ale nejsou odlišné u QDM 500. Když je materiál stlačován, tak během dekompresní fáze dochází k relaxaci napětí. Pokud je okamžitá rychlost relaxace napětí vyšší než dekompresní rychlost napětí, bude potom během dekompresní fáze docházet ke stlačení materiálu, což se vyskytuje u maltodextrinu M 510.

Celková analýza								
Maltodextrin	Rychlost napětí	Metoda měření	D _a	D _b	D _o	P _y	HV _{max}	y
M 510	Pomalá	"tbl vyjmutá"	0,513	0,032	0,481	59,08	66,859	0,0100
		"tbl v matrici"	0,493	0,093	0,399	41,99		
	Rychlá	"tbl vyjmutá"	0,449	0,032	0,481	54,00	66,631	0,0101
		"tbl v matrici"	0,503	0,116	0,387	46,58		
QDM 500	Pomalá	"tbl vyjmutá"	0,407	0,105	0,304	43,10	68,867	0,0115
		"tbl v matrici"	0,487	0,174	0,312	32,89		
	Rychlá	"tbl vyjmutá"	0,502	0,198	0,304	55,95	64,001	0,0112
		"tbl v matrici"	0,523	0,250	0,273	41,25		

D_a je relativní hustota, je získána z rovnice: $D_a = 1 - e^{-A}$

D_b vyjadřuje rozsah přeskupení částic, je určen jako rozdíl D_a a D_o

D_o je relativní hustota prášku při tlaku 0, byla také určena z grafu, kde Heckelova křivka protíná osu $\ln [1/(1-D)]$

Další autoři **Ali Nokhodchi, James L.Ford , Philip H.Rowe a Michael H.Rubinstein** ^{15.)} posuzovali vliv rychlosti lisování a lisovací síly na vlastnosti výlisků pro čtyři viskozitní stupně hydroxypropylmethylcelulosity HPMC. Pořadí vzorků podle vzrůstající viskozity je K100, K4 M, K15 M, K100 M. Byly vybrány částice o velikosti 45-125 µm. Frakce byly sušeny při 70°C po dobu 5 dní. Pravá hustota každého vzorku byla určena pomocí vzduchového pyknometru. Lisování bylo provedeno na vysokorychlostním lisovacím simulátoru. Pro každý vzorek bylo použito 400 mg. Při zkoumání vlivu lisovací síly byly použity lisovací síly 5, 10, 15, 20 kN při lisovací rychlosti 15 mm/s. Při zkoumání vlivu lisovací rychlosti byly použity rychlosti lisování 15, 140, 280, 500 mm/s při lisovací síle 10 kN. Stěna matrice byla očištěna acetonem a lubrikována pomocí 4 % roztoku stearanu hořečnatého v acetonu před každým lisováním. Po vylisování byla změřena pevnost tablet. 24 hodin po vyjmutí tablet z matrice byla určena tloušťka a průměr tablet a tablety byly zváženy. Pro tablety při každé lisovací síle byla zjištěna porozita podle vzorce:

$$\epsilon = \{(V - V_o) / V_o\} \times 100$$

je objem tablety

V_o je objem materiálu při nulové porozitě

Pomocí manipulace s údaji o lisování byla vypočítána hrubá, elastická a plastická energie.

Data byla analyzována pomocí **Heckelovy rovnice** a regresní analýza byla provedena pro rozmezí tlaků 20- 75 MPa. Pro každou rychlost lisování byl určen parametr P_y z Heckelovy rovnice.

Nejdříve byl sledován vliv stupně viskozity HPMC a lisovací rychlosti na porozitu. Pro každou rychlost lisování měl vzestup stupně viskozity vzorků HPMC za následek vzestup porozity výlisku HPMC. Pořadí výlisků podle porozity bylo tedy $K100 < K4M < K15M < K100M$. S rostoucí rychlostí lisování se porozita výlisků zvětšovala. Např. pro materiál K100 při rychlosti lisování 280 mm/s byla porozita 29,6 % a při rychlosti 500 mm/s byla porozita výlisku 30,3 %.

Dále byl sledován vliv stupně viskozity HPMC a lisovací rychlosti na pevnost tablet. Pro každý stupeň viskozity měl vzestup rychlosti lisování za následek menší pevnost tablet. Bylo to vysvětleno tak, že když rychlost lisování roste, je méně času pro plastickou deformaci HPMC a pro utváření vazeb, a to má za následek slabší výlisky. Jiní autoři (Armstrong, Palfrey) prokázali, že primární účinek rychlosti lisování na pevnost tablet je přes změnu porozity, která je ve vztahu k mechanismu stlačení. S rostoucí rychlostí lisování klesá

pevnost tablet, protože se zvýšila porozita. Tablety každého stupně porozity vyrobené při rychlosti 15 mm/s měly významně vyšší pevnost než tablety vyrobené při rychlosti lisování 500 mm/s. Tablety vyrobené z materiálu K100 a K4 M vykazovaly vyšší pevnost než tablety vyrobené z K 15 M nebo K100M. Tablety s největší pevností byly tablety z K100 a K4 M lisované při nejnižší rychlosti.

Jako další byl sledován vliv lisovací síly a stupně viskozity na pevnost tablet. Z výsledků plyne, že materiál K100 poskytuje tablety s vyšší pevností. Pro všechny stupně viskozity s růstem lisovací síly roste pevnost tablet. Pořadí polymerů podle pevnosti tablet při lisovací síle 15 a 20 kN bylo: K4M ~K 15 M < K100 M < K100. Tablety z materiálu K 100 byly nejpevnější. Při nižší lisovací síle 5 a 10 kN nebyl významný rozdíl v pevnosti tablet K15M a K 100M. Bylo navrženo, že vztah mezi logaritmem pevnosti tablet a porozitou bude lineární, protože pevnost tablet je řízena porozitou. Např. pro HPMC K 4M : porozita 38,1% při lis.síle 5kN, 28,1% při lis.síle 10kN, 20,3% při lis.síle 15 kN, 18,1% při lis.síle 20kN. S rostoucí lisovací silou porozita klesá a pevnost tablet roste. Vzestup stupně viskozity měl za následek pokles relativní hustoty při určitém použitém tlaku. To znamená, že pokles stupně viskozity usnadňuje zhuštění prášku pravděpodobně díky vzestupu plastického toku.

Také byl sledován vliv rychlosti lisování na parametr P_y . Obecně hodnota P_y roste s rostoucí rychlostí lisování až k rychlosti 280 mm/s. Je to proto, že plastický tok je časově závislý. S rostoucí rychlostí lisování klesá množství plastické deformace a tedy čas pro utváření vazeb je omezený. Např. pro materiál K100 při rychlosti 140 mm/s je $P_y = 50$ MPa, při rychlosti 280 mm/s je $P_y = 53$ MPa. Z výsledků autorů této práce vyplývá, že materiál K100 má optimální vlastnosti. Má nejnižší hodnotu P_y . Je dostatečně měkký, aby umožnil plastický tok během stlačení a zároveň dostatečně pevný, aby odolal zlomení při testování pevnosti. Vyšší viskozitní stupně jsou tvrdé a méně plastické a potřebují vyšší tlak, aby se deformovaly plasticky. Vyšší viskozitní stupně se během stlačení nedeformují tak ochotně jako K100.

V neposlední řadě byl zjišťován vliv rychlosti lisování na elastický návrat. Pro všechny viskozitní stupně byl největší elastický návrat zjištěn při lisovací rychlosti 500 mm/s. Souvisí to s pevností tablet. Materiál K4 M měl nejnižší elastický návrat.

Také byl sledován vliv lisovací síly na elastický návrat. S růstem lisovací síly od 5 k 10 kN rostl elastický návrat výlisku HPMC. Při lisovací síle nad 10 kN elastický návrat výlisku klesal, s výjimkou K 4M. Deriváty celulosy mají duté mikrofibrilární struktury, které nekolabují snadno pod tlakem, takže projevují vysoký stupeň elastické deformace a návrat. Dochází také k četným skluzům a přemístění v celulosových polymerech, takže během lisování podstupují plastický tok a utváření vodíkových vazeb. Ačkoliv elastická deformace roste ke svému maximu s rostoucím použitým tlakem, velmi vzrůstají interpartikulární spojení způsobené utvářením vodíkových můstků, která omezují účinek elastické deformace. Proto při lisovací síle nad 10 kN obecně elastický návrat klesá. Materiál HPMC K 4M ve srovnání s dalšími viskozitními stupni měl při nízkých lis.silách nejvyšší elastický návrat, zatímco při nejvyšší lisovací síle nebyl pozorován rozdíl mezi jednotlivými viskozitními stupni.

$$SRS = [(P_{y2} - P_{y1}) / P_{y2}] \times 100$$

SRS je „citlivost na rychlost napětí“

P_{y1} , P_{y2} jsou hodnoty průměrného podlehnutí tlaku při nízké lisovací rychlosti (15 mm/s) a při vysoké lisovací rychlosti (500 mm/s)

$$B = [(T_{s1} - T_{s2}) / T_{s1}] \times 100$$

B je procentuální změna v pevnosti vztažená na T_{s1}

a T_{s2} jsou pevnosti tablet vyrobených při lisovací rychlosti 15 mm/s a 500 mm/s.

Materiály s vyšší hodnotou SRS se deformují plasticky. HPMC K100 je nejvyšší viskozitní stupeň, má výrazně vyšší hodnoty SRS a B, deformuje se tedy plasticky. Vyšší viskozitní stupně HPMC jsou méně plastické, a tím i méně citlivé na vzestup rychlosti lisování.

Materiál	SRS (%)	B (%)
HPMC K 100	40,1	41,4
HPMC K 4 M	21,6	32,9
HPMC K 15 M	21,8	23,9
HPMC K 100 M	25,4	25,2

Během lisování hrubá energie lisování zahrnuje tření mezi částicemi a stěnou matrice, množství práce vyžadované pro elastickou a plastickou deformaci částic a energii pro utváření vazeb mezi částicemi. Vzestup lisovací síly má za následek vzestup hrubé energie pro každý HPMC. Hrubá energie může být rozdělena na elastickou a plastickou energii, které umožní další analýzu.

Dále byl sledován vliv lisovací síly a stupně viskozity na elastickou energii. Z výsledků vyplývá, že stupeň viskozity neovlivňuje elastickou energii. S růstem lisovací síly vzrostla i elastická energie. S růstem lisovací síly množství elastické deformace přispívající k celému procesu deformace roste a zároveň klesá příspěvek plastické energie, tedy energie pro utváření vazeb.

Jako poslední byl sledován vliv rychlosti lisování na hrubou energii. S růstem rychlosti lisování roste obecně hrubá energie. Hrubá energie nezávisí na viskozitním stupni HPMC. S rostoucí rychlostí lisování roste i příspěvek elastické energie k hrubé energii.

Autoři této studie zjistili, že při rychlosti lisování 15 mm/s a lisovací síle 10 kN bylo nejsnadnější lisovat tyto 4 polymery HPMC. Při různé rychlosti lisování a při různé lisovací síle byl ze studovaných polymerů typ HPMC K 100 nejsnadněji lisovatelný. HPMC K 100 poskytoval výlisky s největší pevností. Pevnost výlisků byla ovlivněna rychlostí lisování, a to tak, že s rostoucí rychlostí lisování pevnost tablet klesá. HPMC K100 byl více citlivý na lisovací rychlost než ostatní viskozitní stupně, protože měl nejvyšší hodnotu SRS. Abychom získali tablety s vysokou pevností, může být vhodná nízká lisovací rychlost.

Lisovací síla	Porozita (%)			
(kN)	HPMC K 100	HPMC K 4 M	HPMC K 15 M	HPMC K 100 M
5	23,14	24,4	26,04	28,64
10	5,33	8,01	10,09	11,14
15	1,59	3,26	2,28	2,65
20	0,28	2,12	1,95	2,09

2.3. Úkol práce

Při řešení problematiky teorie lisování tablet byly v této práci řešeny následující úkoly:

1. Výběr studovaných plniv a kluzných látek
2. Hustoty lisovaných směsí
3. Vliv kluzných látek na parametr A_R
4. Vliv kluzných látek na parametr LT
5. Vliv kluzných látek na parametr E [%]
6. Vliv kluzných látek na parametr EP

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Prášková celulóza : Cellulose powdered, VITACEL A 300

Výrobce : RETTENMAIER, Germany

Číslo šarže: 0708050429

Mikrokrystalická celulóza : Avicel PH-102

Výrobce: FMC Europe N.V. Brussels, Belgium

Číslo šarže: Y 6492

Hydroxypropylmethylcelulóza : HPMC K 100

Výrobce: DOW CHEMICAL, USA

Číslo šarže: U628012N11

Laktosa : Lactosum monohydrate 200 powder

Výrobce: Meggle AG, Germany

Číslo šarže: L0622A4172

Mastek : Talcum

Výrobce: RNDr. Jan Kulich Česká Republika

Číslo šarže: S885/06

Stearan hořečnatý: Magnesii stearat

Výrobce: RNDr. Jan Kulich Česká Republika

Číslo šarže: E172P

3.2. Použité přístroje a zařízení

Lisovací přípravek

Výrobce: ADAMUS HT Zaklad Mechaniczny Narzadzia Precyzyjne, Polská republika.
Skládá se z dvoudílného pláště, horního a dolního trnu.

Přístroj pro zkoušení materiálu Zwick/T1-50 FRO

Výrobce: Zwick Gmbh & Co., Ulm, Germany achine Factory Group (Zwick GmbH, Ulm , SRN).

Zařízení testuje materiály v tlaku a tahu v rozsahu síly od 0 do 50 kN při kontinuálně neměnné rychlosti zatěžování destrukční silou.

Je možné měnit i vzájemnou vzdálenost čelistí.

Přístroj se použil pro lisování tablet.

Výškoměr Digimatic HEIGHT GAGE HDS

Výrobce: MITUTOYO

Tento přístroj byl použit pro měření výšky tabletoviny v lisovacím přípravku.

3.3. Postup práce

Postup při lisování

Nejdříve bylo potřeba vypočítat složení jednotlivých směsí pro lisování a pomocné látky navážít. K dispozici byla čtyři plniva, a to prášková celulóza, mikrokrytalická celulóza AVICEL-PH 102, HPMC K100 a laktosa, a dvě kluzné látky mastek a stearan hořečnatý. Kluzné látky byly ve směsi v koncentraci 0,5 % ; 1,0 % ; 1,5 % ; 2,0 % a dále bylo lisováno samotné plnivo bez kluzné látky. Složení a přesné navážky jsou uvedeny v následující tabulce. Celkem tedy bylo 36 hodnocených skupin. Z každého vzorku bylo postupně naváženo 20 jednotlivých navážek po 500 mg s přesností na 1 mg. Plniva byla navažována na analytických vahách na tenké destičce, kluzné látky byly navažovány na analytických vahách na lodičku. Plnivo bylo nasypáno do třenky (umělohmotná, s hladkým povrchem) a poté byla do třenky přisypána kluzná látka a směs se míchala 5 minut. Poté se směs kvantitativně přenesla do nerezové mísicí krychle a směs se mísila při rychlosti 102 až 106 otáčkách za minutu po dobu 5 minut. Doba pro mísení byla změřena stopkami. Následně byla každá směs přesypána do stojatky a řádně označena. Stejným způsobem bylo připraveno 36 vzorků.

Do matrice ve dvoudílném plášti byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován zajišťovací částí. Následně bylo do matrice kvantitativně přeneseno plnivo, matrice byla mírně sklepana, byl zasunut horní lisovací trn a pomocí digitálního výškoměru byla změřena výška naplněné matrice. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu Zwick/Roell Z050. Po kontrole všech parametrů byl zapnut posun čelistí k sobě. Tímto způsobem byly vylišovány tablety o průměru 13 mm.

Lisovaná směs	Složení	
	Plnivo [g]	Kluzná látka [g]
Plnivo + 0 % kluzné látky	15,000	0
Plnivo + 0,5 % kluzné látky	14,925	0,075
Plnivo + 1,0 % kluzné látky	14,850	0,150
Plnivo + 1,5 % kluzné látky	14,775	0,225
Plnivo + 2,0 % kluzné látky	14,700	0,300

Parametry pro lisování

předzatížení: 2 mm/s

rychlost předzatížení: 2 mm/s

vzdálenost čelistí : 117 mm

standardní síla: 42 000 N

odlehčení cyklu 10 mm

rychlost cyklu: 2 mm/s

Lisování probíhalo při těchto 50 lisovacích silách: 50 N ,100 N ,150 N, 200 N, 250 N, 300 N, 350 N , 400 N , 450 N , 500 N , 750 N, 1000 N,1500 N, 2000 N, 2500 N, 3000 N, 3500 N, 4000 N, 4500 N, 5000 N, 5500 N, 6000 N, 6500 N, 7000 N, 7500 N, 8000 N, 8500 N, 9000 N, 9500 N, 10 000 N, 11 000 N, 12 000 N, 13 000 N, 14 000 N, 15 000 N, 16 000 N, 17 000 N, 18 000 N, 19 000 N, 20 000 N, 22 000 N, 24 000 N, 26 000 N, 28 000 N, 30 000 N, 32 000 N, 34 000 N, 36 000 N, 38 000 N,40 000 N. Z každého vzorku plniva bylo lisováno a následně hodnoceno 20 tablet

K přístroji byl připojen počítač, který při lisování každého vzorku zaznamenával průběh lisování. Pro každý vzorek byl získán graf závislosti průběhu síly na čase. Následně byly vytvořeny tabulky s objemy plniva při každé lisovací síle a tyto výsledky byly následně použity pro výpočet parametrů nových rovnic lisování (dvouexponenciální, trojexponenciální rovnice)^{16.)}. Pro výpočet parametrů z těchto rovnic byl použit program Origin Pro 7,5 (funkce Exp Dec 2 pro výpočty z dvouexponenciální rovnice, funkce Exp Dec 3 pro výpočty z trojexponenciální rovnice).

Dvouexponenciální rovnice byla použita pro výpočty parametrů u laktosy. Protože se jedná o krystalickou pomocnou látku, proces lisování této látky probíhá ve dvou fázích.

Trojexponenciální rovnice byla použita pro výpočet parametrů u MCC, celulosy, HPMC. Jedná se o polymerní látky, proces lisování probíhá ve třech fázích.

Nový model dvouexponenciální a trojexponenciální rovnice předpokládá, že oba případně všechny 3 mechanismy objemové redukce začínají současně od nulového lisovacího tlaku a dosahují svého maxima při různém lisovacím tlaku.

Rovnice dvouexponenciální:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{t_1} P} + A_3 e^{-\frac{1}{t_3} P} + y_0$$

Rovnice trojexponenciální:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{t_1} P} + A_2 e^{-\frac{1}{t_2} P} + A_3 e^{-\frac{1}{t_3} P} + y_0$$

Interpretace parametrů z nových rovnic:

V_0 je počáteční objem lisované tabletoviny

V je objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku

Parametr y_0 představuje objem výlisku (V_∞) při nekonečném lisovacím tlaku

Parametry P představují použitý lisovací tlak.

A_1 představuje redukci interpartikulárních pórů

A_2 představuje redukci intrapartikulárních pórů

A_3 představuje redukci tuhé látky bez pórů

Parametry $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ jsou rychlostní konstanty pro jednotlivé mechanismy redukce objemu hmoty.

Hodnoty t_1 , t_2 , t_3 představují změny lisovacího tlaku, které způsobí změnu V/V_0 na určitou hodnotu.

P_{H1} , P_{H2} , P_{H3} tzv. “půltlaky“ představují lisovací tlak, při kterém proběhne polovina redukce objemu pomocí daného mechanismu. Vypočítávají se z parametrů $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ P_{H1} představuje tlak, při kterém proběhne $1/2$ redukce interpartikulárních pórů, P_{H2} představuje tlak, při kterém proběhne $1/2$ redukce intrapartikulárních pórů, P_{H3} představuje tlak, při kterém proběhne $1/2$ redukce tuhé látky bez pórů).

E_1 , E_2 , E_3 představují energii, která se spotřebuje během redukce objemu pomocí daného mechanismu.

E_{A1} , E_{A2} , E_{A3} vyjadřují energii vztaženou na jednotku parametru A .

Součet parametrů A_{1-3} a y_0 představuje celkový objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku. Pro lepší porovnání jednotlivých pomocných látek byl součet $A_1+A_2+A_3$ přepočten na hodnotu 1. Takto byly získány nové parametry A_{R1} , A_{R2} , A_{R3} . Změny objemu u testovaných látek pohybovaly v rozmezí od 0 do 1.

Po úpravě byly získány rovnice:

Dvouexponenciální rovnice: $\frac{V}{V_0} = A_{r1}e^{-\frac{1}{t_1}P} + A_{r3}e^{-\frac{1}{t_3}P}$

Trojexponenciální rovnice: $\frac{V}{V_0} = A_{r1}e^{-\frac{1}{t_1}P} + A_{r2}e^{-\frac{1}{t_2}P} + A_{r3}e^{-\frac{1}{t_3}P}$

Nové parametry byly vypočteny podle těchto rovnic:

$$V(t) = Ae^{\left(\frac{-t}{t_i}\right)}$$

$$Ae^{\left(\frac{-t + \Delta t}{t_i}\right)} = \frac{Ae^{\left(\frac{-t}{t_i}\right)}}{2}$$

$$\Delta t = t \ln 2$$

Pro výpočet procent energií jednotlivých dějů z parametrů t_1, t_2, t_3 byly použity tyto vztahy:

$$dV = V'(P)dP$$

$$dE = P \cdot V'(P)dP$$

Vycházíme z toho, že jde o závislost dráhy na síle, ale protože výsledná energie je v procentech a je vypočítána z poměrů (viz níže uvedený vztah), proto procentuální zastoupení energie pro každý děj je shodné i pokud se jedná o závislost poměru objem V/V_0 na lisovací tlaku P .

Výpočet procent energie pro každý děj je podle vzorce: $E_i = \frac{A_i t_i}{\sum A_i t_i} \%$

Byly vypočteny energie E_{A1-3} vztažené na redukce objemů dle vztahu: $E_{A_i} = \left(\frac{E_i}{A_i}\right) [\%]$

Důležitým hodnotícím kritériem jsou hodnoty „půtlaků“. Nižší hodnoty „půtlaků“ ve fázi redukce tuhé látky bez pórů znamenají lepší dané lisovatelnost látky.

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

A_1= redukce interpartikulárních pórů

A_2= redukce intrapartikulárních pórů

A_3= redukce tuhé látky bez pórů

A_{R1}= přepočtená hodnota redukce interpartikulárních pórů

A_{R2}= přepočtená hodnota redukce intrapartikulárních pórů

A_{R3}= přepočtená hodnota redukce tuhé látky bez pórů

$D_{40\text{ kN}}$= hustota tablet vylisovaných lisovací silou 40 kN

E_1, E_2, E_3= energie, která se spotřebuje během redukce objemu pomocí daného mechanismu

EP_1, EP_2, EP_3 ..= energie vztažená na jednotku parametru A

LT.....= tzv.“půltlaky“ představují lisovací tlak, při kterém proběhne polovina redukce objemu pomocí daného mechanismu

LT_1= tlak, při kterém proběhne $\frac{1}{2}$ redukce interpartikulárních pórů

LT_2= tlak, při kterém proběhne $\frac{1}{2}$ redukce intrapartikulárních pórů

LT_3= tlak, při kterém proběhne $\frac{1}{2}$ redukce tuhé látky bez pórů

s.....= směrodatná odchylka

t_1, t_2, t_3= změny lisovacího tlaku, které způsobí změnu V/V_0 na určitou hodnotu

V.....= objem tabletoviny při lisování

V/V_0= poměr objemu tabletoviny při lisování a počátečního objemu tabletoviny při nulovém lisovacím tlaku

x.....= průměr

y_0= objem výlisku (V_∞) při nekonečném lisovacím tlaku

4.2. Tabulky

Tabulky č.1- 4 : **Hustoty** studovaných směsí a parametr y_0

Tabulky č.5 - 13 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva **CELULOSA**

Tabulky č.14 - 22 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva **MCC**

Tabulky č.23 - 31 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva **HPMC**

Tabulky č.32 - 40 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva **LAKTOSA**

Tabulka č.41 : Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo **CELULOSA**

Tabulka č.42 : Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo **MCC**

Tabulka č.43 : Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo **HPMC**

Tabulka č.44 : Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo **LAKTOSA**

Tabulka č.45 : Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo **CELULOSA**

Tabulka č.46 : Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo **MCC**

Tabulka č.47 : Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo **HPMC**

Tabulka č.48 : Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo **LAKTOSA**

Tabulka č.49 : Parametr E lisovacího procesu pro plnivo **CELULOSA**

Tabulka č.50 : Parametr E lisovacího procesu pro plnivo **MCC**

Tabulka č.51 : Parametr E lisovacího procesu pro plnivo **HPMC**

Tabulka č.52 : Parametr E lisovacího procesu pro plnivo **LAKTOSA**

Tabulka č.53 : Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo **CELULOSA**

Tabulka č.54 : Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo **MCC**

Tabulka č.55 : Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo **HPMC**

Tabulka č.56 : Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo **LAKTOSA**

Tabulka č. 1 : **Hustoty** studovaných směsí plniva **CELULOSA** a parametr y_0

PLNIVO	$D_{40 \text{ kN}}$ [g/cm ³]	y_0	
		x	s
Celulosa	3,0889	0,1120	0,0084
Celulosa + 0,5 % stearan hořečnatý	3,3612	0,1186	0,0068
Celulosa + 1,0 % stearan hořečnatý	3,1033	0,1151	0,0057
Celulosa + 1,5 % stearan hořečnatý	3,4624	0,1142	0,0048
Celulosa + 2,0 % stearan hořečnatý	3,3570	0,1189	0,0057
Celulosa + 0,5 % mastek	3,2797	0,1201	0,0068
Celulosa + 1,0 % mastek	3,5157	0,1097	0,0051
Celulosa + 1,5 % mastek	3,3972	0,1142	0,0047
Celulosa + 2,0 % mastek	3,4196	0,1131	0,0049

Tabulka č. 2 : **Hustoty** studovaných směsí plniva **MCC** a parametr y_0

PLNIVO	$D_{40 \text{ kN}}$ [g/cm ³]	y_0	
		x	s
MCC	3,1559	0,0894	0,0068
MCC + 0,5 % stearan hořečnatý	3,1911	0,0966	0,0046
MCC + 1,0 % stearan hořečnatý	3,1631	0,0803	0,0051
MCC + 1,5 % stearan hořečnatý	3,4037	0,0696	0,0073
MCC + 2,0 % stearan hořečnatý	3,3542	0,0653	0,0050
MCC + 0,5 % mastek	3,1951	0,0881	0,0044
MCC + 1,0 % mastek	3,1808	0,0828	0,0038
MCC + 1,5 % mastek	3,1842	0,0754	0,0049
MCC + 2,0 % mastek	3,2061	0,0756	0,0056

Tabulka č. 3 : **Hustoty** studovaných směsí plniva **HPMC** a parametr y_0

PLNIVO	$D_{40 \text{ kN}}$ [g/cm ³]	y_0	
		x	s
HPMC	2,5425	0,1502	0,0073
HPMC + 0,5 % stearan hořečnatý	2,5528	0,1475	0,0054
HPMC + 1,0 % stearan hořečnatý	2,9142	0,1470	0,0061
HPMC + 1,5 % stearan hořečnatý	2,6016	0,1472	0,0043
HPMC + 2,0 % stearan hořečnatý	2,3459	0,1474	0,0043
HPMC + 0,5 % mastek	2,8082	0,1402	0,0043
HPMC + 1,0 % mastek	2,5234	0,1415	0,0046
HPMC + 1,5 % mastek	2,6411	0,1350	0,0055
HPMC + 2,0 % mastek	2,8223	0,1333	0,0045

Tabulka č. 4 : **Hustoty** studovaných směsí plniva **LAKTOSA** a parametr y_0

PLNIVO	$D_{40 \text{ kN}}$ [g/cm ³]	y_0	
		x	s
LAKTOSA	3,1030	0,1827	0,0051
LAKTOSA + 0,5 % stearan hořečnatý	2,7465	0,1852	0,0038
LAKTOSA + 1,0 % stearan hořečnatý	2,9862	0,1689	0,0333
LAKTOSA + 1,5 % stearan hořečnatý	2,8064	0,1710	0,0042
LAKTOSA + 2,0 % stearan hořečnatý	2,8616	0,1657	0,0019
LAKTOSA + 0,5 % mastek	2,8456	0,1666	0,0057
LAKTOSA + 1,0 % mastek	2,8602	0,1617	0,0059
LAKTOSA + 1,5 % mastek	2,9757	0,1571	0,0056
LAKTOSA + 2,0 % mastek	2,9774	0,1513	0,0071

Tabulky č. 5 - 13 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva **CELULOZA**

Tabulka č.5 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaného plniva **CELULOZA**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1040,03	1
100	0,75	797,28	0,7669
250	1,88	706,81	0,6798
500	3,77	638,92	0,6145
1 000	7,54	571,05	0,5493
2 500	18,84	481,32	0,4630
5 000	37,69	411,97	0,3963
7 500	56,53	370,04	0,3559
10 000	75,38	339,34	0,3264
15 000	113,07	294,42	0,2832
20 000	150,76	260,35	0,2504
26 000	195,98	226,67	0,2180
30 000	226,13	206,72	0,1988
36 000	271,36	179,15	0,1723
40 000	301,51	161,87	0,1557

Tabulka č. 6: Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 0,5 % stearan hořečnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	936,95	1
100	0,75	731,58	0,7825
250	1,88	657,46	0,7014
500	3,77	601,46	0,6420
1 000	7,54	544,60	0,5813
2 500	18,84	467,38	0,4989
5 000	37,69	405,63	0,4329
7 500	56,53	367,19	0,3919
10 000	75,38	338,58	0,3614
15 000	113,07	295,75	0,3157
20 000	150,76	262,82	0,2805
26 000	195,98	229,89	0,2454
30 000	226,13	210,30	0,2245
36 000	271,36	183,11	0,1955
40 000	301,51	165,99	0,1772

Tabulka č. 7 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 1,0 % stearan hořčnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	920,63	1
100	0,75	720,36	0,7825
250	1,88	645,78	0,7015
500	3,77	590,15	0,6410
1 000	7,54	534,03	0,5801
2 500	18,84	458,02	0,4975
5 000	37,69	397,39	0,4317
7 500	56,53	359,72	0,3907
10 000	75,38	331,59	0,3602
15 000	113,07	289,49	0,3145
20 000	150,76	257,03	0,2792
26 000	195,98	224,47	0,2438
30 000	226,13	205,07	0,2228
36 000	271,36	178,14	0,1935
40 000	301,51	161,12	0,1750

Tabulka č. 8 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 1,5 % stearan hořčnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	894,23	1
100	0,75	712,92	0,7968
250	1,88	639,25	0,7145
500	3,77	584,14	0,6529
1 000	7,54	528,68	0,5909
2 500	18,84	453,74	0,5072
5 000	37,69	394,22	0,4406
7 500	56,53	357,17	0,3992
10 000	75,38	329,44	0,3682
15 000	113,07	288,04	0,3220
20 000	150,76	256,01	0,2862
26 000	195,98	223,81	0,2502
30 000	226,13	204,62	0,2287
36 000	271,36	177,89	0,1988
40 000	301,51	160,96	0,1799

Tabulka č. 9 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 2,0 % stearan hořčnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	882,62	1
100	0,75	711,24	0,8054
250	1,88	638,69	0,7235
500	3,77	583,85	0,6614
1 000	7,54	528,76	0,5990
2 500	18,84	454,70	0,5151
5 000	37,69	396,12	0,4488
7 500	56,53	359,64	0,4074
10 000	75,38	332,31	0,3765
15 000	113,07	291,57	0,3303
20 000	150,76	260,00	0,2946
26 000	195,98	228,18	0,2585
30 000	226,13	209,17	0,2370
36 000	271,36	182,65	0,2069
40 000	301,51	165,80	0,1878

Tabulka č. 10 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 0,5 % mastek**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	997,51	1
100	0,75	783,08	0,7861
250	1,88	698,87	0,7011
500	3,77	634,65	0,6367
1 000	7,54	569,76	0,5716
2 500	18,84	483,00	0,4845
5 000	37,69	415,47	0,4168
7 500	56,53	374,20	0,3754
10 000	75,38	344,01	0,3451
15 000	113,07	299,45	0,3004
20 000	150,76	265,78	0,2666
26 000	195,98	232,42	0,2332
30 000	226,13	212,72	0,2134
36 000	271,36	185,50	0,1861
40 000	301,51	168,33	0,1689

Tabulka č. 11 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 1,0 % mastek**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	971,97	1
100	0,75	776,10	0,7979
250	1,88	690,18	0,7100
500	3,77	625,47	0,6434
1 000	7,54	560,21	0,5762
2 500	18,84	473,19	0,4867
5 000	37,69	405,68	0,4173
7 500	56,53	364,42	0,3749
10 000	75,38	334,25	0,3438
15 000	113,07	289,74	0,2980
20 000	150,76	256,10	0,2634
26 000	195,98	222,75	0,2291
30 000	226,13	203,05	0,2089
36 000	271,36	175,81	0,1808
40 000	301,51	158,64	0,1632

Tabulka č. 12 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 1,5 % mastek**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	966,13	1
100	0,75	775,82	0,8031
250	1,88	691,20	0,7155
500	3,77	627,13	0,6492
1 000	7,54	562,48	0,5823
2 500	18,84	476,23	0,4930
5 000	37,69	409,26	0,4237
7 500	56,53	368,29	0,3813
10 000	75,38	338,27	0,3502
15 000	113,07	294,06	0,3044
20 000	150,76	260,59	0,2698
26 000	195,98	227,38	0,2354
30 000	226,13	207,77	0,2151
36 000	271,36	180,61	0,1870
40 000	301,51	163,49	0,1693

Tabulka č. 13 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **CELULOZA + 2,0 % mastek**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V₀
[N]	[MPa]	[mm³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	966,20	1
100	0,75	775,58	0,8027
250	1,88	690,34	0,7146
500	3,77	626,25	0,6483
1 000	7,54	561,49	0,5812
2 500	18,84	475,25	0,4920
5 000	37,69	408,39	0,4228
7 500	56,53	367,47	0,3804
10 000	75,38	337,47	0,3493
15 000	113,07	293,27	0,3036
20 000	150,76	259,81	0,2690
26 000	195,98	226,59	0,2346
30 000	226,13	206,99	0,2143
36 000	271,36	179,83	0,1862
40 000	301,51	162,70	0,1684

Tabulky č. 14 - 22 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva MCC

Tabulka č.14 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaného plniva MCC

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1267,55	1
100	0,75	1124,87	0,8877
250	1,88	1003,29	0,7917
500	3,77	879,22	0,6938
1 000	7,54	730,57	0,5765
2 500	18,84	541,25	0,4271
5 000	37,69	427,19	0,3371
7 500	56,53	371,86	0,2935
10 000	75,38	336,02	0,2652
15 000	113,07	288,03	0,2273
20 000	150,76	253,88	0,2004
26 000	195,98	221,00	0,1744
30 000	226,13	201,74	0,1592
36 000	271,36	175,16	0,1382
40 000	301,51	158,43	0,1250

Tabulka č. 15 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 0,5 % stearan hořečnatý

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1224,43	1
100	0,75	1079,58	0,8814
250	1,88	971,22	0,7931
500	3,77	853,34	0,6968
1 000	7,54	708,98	0,5789
2 500	18,84	525,14	0,4288
5 000	37,69	414,83	0,3387
7 500	56,53	361,37	0,2951
10 000	75,38	326,79	0,2668
15 000	113,07	280,79	0,2293
20 000	150,76	248,12	0,2026
26 000	195,98	216,53	0,1768
30 000	226,13	197,92	0,1616
36 000	271,36	171,97	0,1404
40 000	301,51	155,51	0,1270

Tabulka č. 16 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 1,0 % stearan hořčnatý

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1150,47	1
100	0,75	1054,00	0,9157
250	1,88	955,64	0,8304
500	3,77	845,26	0,7344
1 000	7,54	706,43	0,6138
2 500	18,84	525,89	0,4570
5 000	37,69	416,49	0,3619
7 500	56,53	363,40	0,3158
10 000	75,38	329,07	0,2859
15 000	113,07	283,39	0,2462
20 000	150,76	250,90	0,2180
26 000	195,98	219,43	0,1907
30 000	226,13	200,88	0,1746
36 000	271,36	174,96	0,1520
40 000	301,51	158,52	0,1377

Tabulka č. 17 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 1,5 % stearan hořčnatý

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1098,07	1
100	0,75	1019,47	0,9285
250	1,88	930,90	0,8479
500	3,77	829,30	0,7554
1 000	7,54	697,00	0,6349
2 500	18,84	519,77	0,4735
5 000	37,69	411,23	0,3746
7 500	56,53	358,50	0,3266
10 000	75,38	324,40	0,2955
15 000	113,07	279,06	0,2542
20 000	150,76	246,79	0,2248
26 000	195,98	215,49	0,1963
30 000	226,13	197,02	0,1795
36 000	271,36	171,18	0,1559
40 000	301,51	154,77	0,1410

Tabulka č.18 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 2,0 % stearan hořčnatý

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1086,59	1
100	0,75	1018,79	0,9375
250	1,88	929,65	0,8556
500	3,77	829,03	0,7630
1 000	7,54	697,80	0,6422
2 500	18,84	520,93	0,4794
5 000	37,69	412,49	0,3796
7 500	56,53	359,83	0,3312
10 000	75,38	325,82	0,2999
15 000	113,07	280,64	0,2583
20 000	150,76	248,49	0,2287
26 000	195,98	217,31	0,2000
30 000	226,13	198,90	0,1831
36 000	271,36	173,14	0,1593
40 000	301,51	156,76	0,1443

Tabulka č. 19 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 0,5 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1238,83	1
100	0,75	1105,12	0,8921
250	1,88	988,58	0,7980
500	3,77	865,83	0,6989
1 000	7,54	718,27	0,5798
2 500	18,84	532,09	0,4295
5 000	37,69	419,93	0,3390
7 500	56,53	365,45	0,2950
10 000	75,38	330,24	0,2666
15 000	113,07	283,40	0,2288
20 000	150,76	250,16	0,2019
26 000	195,98	218,08	0,1760
30 000	226,13	199,25	0,1608
36 000	271,36	173,04	0,1397
40 000	301,51	156,49	0,1263

Tabulka č. 20 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 1,0 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1216,41	1
100	0,75	1100,97	0,9051
250	1,88	986,14	0,8107
500	3,77	865,20	0,7113
1 000	7,54	719,45	0,5915
2 500	18,84	534,99	0,4398
5 000	37,69	423,19	0,3479
7 500	56,53	368,41	0,3029
10 000	75,38	332,87	0,2736
15 000	113,07	285,40	0,2346
20 000	150,76	251,71	0,2069
26 000	195,98	219,21	0,1802
30 000	226,13	200,20	0,1646
36 000	271,36	173,82	0,1429
40 000	301,51	157,19	0,1292

Tabulka č. 21 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 1,5 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1185,89	1
100	0,75	1092,87	0,9216
250	1,88	981,11	0,8273
500	3,77	862,96	0,7277
1 000	7,54	719,73	0,6069
2 500	18,84	536,32	0,4523
5 000	37,69	423,95	0,3575
7 500	56,53	368,60	0,3108
10 000	75,38	332,76	0,2806
15 000	113,07	285,14	0,2405
20 000	150,76	251,44	0,2120
26 000	195,98	219,00	0,1847
30 000	226,13	200,00	0,1687
36 000	271,36	173,61	0,1464
40 000	301,51	157,02	0,1324

Tabulka č. 22 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi MCC + 2,0 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V₀
[N]	[MPa]	[mm³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1182,64	1
100	0,75	1085,75	0,9181
250	1,88	976,58	0,8258
500	3,77	859,91	0,7272
1 000	7,54	717,66	0,6069
2 500	18,84	535,33	0,4527
5 000	37,69	422,62	0,3574
7 500	56,53	367,15	0,3105
10 000	75,38	331,23	0,2801
15 000	113,07	283,72	0,2399
20 000	150,76	250,11	0,2115
26 000	195,98	217,79	0,1842
30 000	226,13	198,83	0,1681
36 000	271,36	172,48	0,1459
40 000	301,51	155,95	0,1319

Tabulky č. 23 - 31 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva **HPMC**

Tabulka č.23 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaného plniva **HPMC**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1261,71	1
100	0,75	975,80	0,7733
250	1,88	847,52	0,6718
500	3,77	748,93	0,5937
1 000	7,54	653,92	0,5184
2 500	18,84	538,69	0,4270
5 000	37,69	459,01	0,3639
7 500	56,53	414,85	0,3289
10 000	75,38	384,59	0,3049
15 000	113,07	342,61	0,2716
20 000	150,76	311,99	0,2473
26 000	195,98	281,40	0,2231
30 000	226,13	262,96	0,2084
36 000	271,36	236,73	0,1877
40 000	301,51	220,00	0,1744

Tabulka č. 24 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **HPMC + 0,5 % stearan hořecnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1240,42	1
100	0,75	959,23	0,7732
250	1,88	830,59	0,6695
500	3,77	731,85	0,5899
1 000	7,54	636,84	0,5134
2 500	18,84	522,65	0,4213
5 000	37,69	446,62	0,3600
7 500	56,53	405,50	0,3269
10 000	75,38	377,32	0,3042
15 000	113,07	338,09	0,2725
20 000	150,76	308,75	0,2489
26 000	195,98	279,16	0,2250
30 000	226,13	261,05	0,2104
36 000	271,36	235,14	0,1895
40 000	301,51	218,49	0,1761

Tabulka č. 25 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **HPMC + 1,0 % stearan hořčnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1215,15	1
100	0,75	942,84	0,7752
250	1,88	818,33	0,6729
500	3,77	722,19	0,5938
1 000	7,54	628,93	0,5171
2 500	18,84	516,42	0,4246
5 000	37,69	441,26	0,3628
7 500	56,53	400,50	0,3293
10 000	75,38	372,65	0,3064
15 000	113,07	333,82	0,2745
20 000	150,76	304,75	0,2506
26 000	195,98	275,36	0,2264
30 000	226,13	257,35	0,2116
36 000	271,36	231,57	0,1904
40 000	301,51	214,96	0,1767

Tabulka č. 26 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **HPMC + 1,5 % stearan hořčnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1188,61	1
100	0,75	928,95	0,7809
250	1,88	808,05	0,6794
500	3,77	714,04	0,6004
1 000	7,54	622,80	0,5237
2 500	18,84	512,44	0,4309
5 000	37,69	438,43	0,3686
7 500	56,53	398,15	0,3348
10 000	75,38	370,62	0,3116
15 000	113,07	332,10	0,2792
20 000	150,76	303,18	0,2549
26 000	195,98	273,90	0,2303
30 000	226,13	255,93	0,2152
36 000	271,36	230,17	0,1935
40 000	301,51	213,57	0,1796

Tabulka č. 27 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi HPMC + 2,0 % stearan hořčnatý

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1176,41	1
100	0,75	920,63	0,7823
250	1,88	801,36	0,6812
500	3,77	708,83	0,6025
1 000	7,54	618,97	0,5261
2 500	18,84	510,15	0,4336
5 000	37,69	437,00	0,3715
7 500	56,53	397,08	0,3375
10 000	75,38	369,75	0,3143
15 000	113,07	331,43	0,2817
20 000	150,76	302,68	0,2573
26 000	195,98	273,46	0,2324
30 000	226,13	255,53	0,2172
36 000	271,36	229,82	0,1953
40 000	301,51	213,25	0,1813

Tabulka č. 28 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi HPMC + 0,5 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1241,48	1
100	0,75	960,06	0,7717
250	1,88	828,78	0,6665
500	3,77	728,80	0,5861
1 000	7,54	633,14	0,5092
2 500	18,84	518,69	0,4171
5 000	37,69	442,28	0,3557
7 500	56,53	400,62	0,3222
10 000	75,38	371,77	0,2990
15 000	113,07	331,16	0,2663
20 000	150,76	300,91	0,2420
26 000	195,98	270,65	0,2177
30 000	226,13	252,30	0,2029
36 000	271,36	226,22	0,1819
40 000	301,51	209,55	0,1685

Tabulka č. 29 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi HPMC + 1,0 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1226,36	1
100	0,75	958,89	0,7820
250	1,88	829,07	0,6760
500	3,77	730,25	0,5954
1 000	7,54	635,36	0,5181
2 500	18,84	521,48	0,4252
5 000	37,69	444,69	0,3626
7 500	56,53	402,24	0,3280
10 000	75,38	372,67	0,3039
15 000	113,07	331,23	0,2701
20 000	150,76	300,68	0,2452
26 000	195,98	270,27	0,2204
30 000	226,13	251,88	0,2054
36 000	271,36	225,73	0,1841
40 000	301,51	209,03	0,1704

Tabulka č. 30: Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi HPMC + 1,5 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1219,39	1
100	0,75	948,56	0,7780
250	1,88	819,01	0,6718
500	3,77	720,62	0,5911
1 000	7,54	626,13	0,5136
2 500	18,84	512,50	0,4204
5 000	37,69	434,43	0,3563
7 500	56,53	391,30	0,3210
10 000	75,38	361,55	0,2965
15 000	113,07	320,33	0,2627
20 000	150,76	289,99	0,2379
26 000	195,98	259,78	0,2131
30 000	226,13	241,46	0,1981
36 000	271,36	215,41	0,1767
40 000	301,51	198,75	0,1630

Tabulka č. 31 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi HPMC + 2,0 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	1213,88	1
100	0,75	941,97	0,7765
250	1,88	813,26	0,6702
500	3,77	715,59	0,5897
1 000	7,54	622,04	0,5126
2 500	18,84	509,32	0,4197
5 000	37,69	431,66	0,3557
7 500	56,53	388,71	0,3203
10 000	75,38	359,08	0,2959
15 000	113,07	318,06	0,2621
20 000	150,76	287,77	0,2372
26 000	195,98	257,54	0,2122
30 000	226,13	239,19	0,1971
36 000	271,36	213,15	0,1757
40 000	301,51	196,46	0,1619

Tabulky č. 32 - 40 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaných směsí plniva LAKTOSA

Tabulka č. 32 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisovaného plniva LAKTOSA

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	600,04	1
100	0,75	544,09	0,9080
250	1,88	514,29	0,8582
500	3,77	490,48	0,8184
1 000	7,54	464,20	0,7746
2 500	18,84	424,25	0,7079
5 000	37,69	388,24	0,6479
7 500	56,53	363,01	0,6057
10 000	75,38	342,23	0,5711
15 000	113,07	307,60	0,5133
20 000	150,76	277,81	0,4636
26 000	195,98	245,71	0,4100
30 000	226,13	225,70	0,3766
36 000	271,36	197,42	0,3294
40 000	301,51	179,39	0,2993

Tabulka č. 33 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi LAKTOSA+ 0,5 % stearan hořecnatý

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	592,95	1
100	0,75	546,28	0,9213
250	1,88	516,65	0,8713
500	3,77	492,80	0,8311
1 000	7,54	466,25	0,7863
2 500	18,84	425,85	0,7182
5 000	37,69	389,57	0,6570
7 500	56,53	364,31	0,6144
10 000	75,38	343,63	0,5795
15 000	113,07	309,30	0,5216
20 000	150,76	279,84	0,4719
26 000	195,98	248,03	0,4183
30 000	226,13	228,18	0,3848
36 000	271,36	200,00	0,3373
40 000	301,51	182,05	0,3070

Tabulka č. 34 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **LAKTOSA+ 1,0 % stearan hořečnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	576,76	1
100	0,75	539,11	0,9345
250	1,88	509,85	0,8838
500	3,77	486,05	0,8425
1 000	7,54	459,50	0,7965
2 500	18,84	418,89	0,7261
5 000	37,69	382,52	0,6631
7 500	56,53	357,34	0,6194
10 000	75,38	336,70	0,5837
15 000	113,07	302,58	0,5245
20 000	150,76	273,29	0,4737
26 000	195,98	241,73	0,4190
30 000	226,13	222,07	0,3849
36 000	271,36	194,22	0,3367
40 000	301,51	176,38	0,3057

Tabulka č. 35 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **LAKTOSA+ 1,5 % stearan hořečnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	567,61	1
100	0,75	543,47	0,9575
250	1,88	514,86	0,9071
500	3,77	491,30	0,8656
1 000	7,54	464,88	0,8190
2 500	18,84	424,16	0,7473
5 000	37,69	387,14	0,6821
7 500	56,53	361,32	0,6366
10 000	75,38	340,27	0,5995
15 000	113,07	305,53	0,5383
20 000	150,76	275,85	0,4860
26 000	195,98	244,00	0,4299
30 000	226,13	224,15	0,3949
36 000	271,36	196,09	0,3455
40 000	301,51	178,16	0,3139

Tabulka č. 36 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **LAKTOSA+ 2,0 % stearan hořčnatý**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	562,23	1
100	0,75	540,60	0,9615
250	1,88	511,58	0,9099
500	3,77	487,87	0,8677
1 000	7,54	461,36	0,8206
2 500	18,84	420,40	0,7477
5 000	37,69	383,30	0,6817
7 500	56,53	357,53	0,6359
10 000	75,38	336,47	0,5985
15 000	113,07	301,81	0,5368
20 000	150,76	272,20	0,4841
26 000	195,98	240,37	0,4275
30 000	226,13	220,60	0,3924
36 000	271,36	192,61	0,3426
40 000	301,51	174,73	0,3108

Tabulka č.37 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi **LAKTOSA+ 0,5 % mastek**

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	573,58	1
100	0,75	539,73	0,9410
250	1,88	510,40	0,8899
500	3,77	486,63	0,8485
1 000	7,54	460,26	0,8025
2 500	18,84	420,09	0,7324
5 000	37,69	383,93	0,6694
7 500	56,53	358,68	0,6254
10 000	75,38	337,93	0,5892
15 000	113,07	303,50	0,5291
20 000	150,76	273,92	0,4776
26 000	195,98	241,94	0,4218
30 000	226,13	222,00	0,3871
36 000	271,36	193,71	0,3377
40 000	301,51	175,71	0,3064

Tabulka č.38 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi LAKTOSA+ 1,0 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	567,67	1
100	0,75	538,44	0,9485
250	1,88	509,03	0,8967
500	3,77	485,08	0,8545
1 000	7,54	458,69	0,8080
2 500	18,84	418,67	0,7375
5 000	37,69	382,72	0,6742
7 500	56,53	357,54	0,6298
10 000	75,38	336,85	0,5934
15 000	113,07	302,48	0,5328
20 000	150,76	272,92	0,4808
26 000	195,98	240,97	0,4245
30 000	226,13	221,03	0,3894
36 000	271,36	192,79	0,3396
40 000	301,51	174,82	0,3080

Tabulka č. 39 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi LAKTOSA+ 1,5 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V ₀
[N]	[MPa]	[mm ³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	561,97	1
100	0,75	531,16	0,9452
250	1,88	502,04	0,8934
500	3,77	478,16	0,8509
1 000	7,54	451,69	0,8038
2 500	18,84	411,34	0,7320
5 000	37,69	375,18	0,6676
7 500	56,53	349,97	0,6228
10 000	75,38	329,27	0,5859
15 000	113,07	294,93	0,5248
20 000	150,76	265,48	0,4724
26 000	195,98	233,73	0,4159
30 000	226,13	213,93	0,3807
36 000	271,36	185,93	0,3309
40 000	301,51	168,03	0,2990

Tabulka č. 40 : Vliv lisovacího tlaku na objem lisované směsi LAKTOSA+ 2,0 % mastek

LISOVACÍ SÍLA	LISOVACÍ TLAK	V	V/V₀
[N]	[MPa]	[mm³]	[bezrozměrné číslo]
0	0	552,35	1
100	0,75	530,77	0,9610
250	1,88	501,91	0,9087
500	3,77	478,13	0,8657
1 000	7,54	451,67	0,8178
2 500	18,84	411,16	0,7444
5 000	37,69	374,75	0,6785
7 500	56,53	349,46	0,6327
10 000	75,38	328,72	0,5951
15 000	113,07	294,42	0,5330
20 000	150,76	265,05	0,4799
26 000	195,98	233,43	0,4226
30 000	226,13	213,71	0,3869
36 000	271,36	185,78	0,3364
40 000	301,51	167,93	0,3040

Tabulka č.41 : Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo CELULOZA

PLNIVO		A_{R1}	A_{R2}	A_{R3}
Celulosa	x	0,3214	0,2777	0,4009
	s	0,0093	0,0014	0,0086
Celulosa + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,3038	0,2593	0,4369
	s	0,0058	0,0030	0,0052
Celulosa + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,3023	0,2600	0,4378
	s	0,0039	0,0013	0,0036
Celulosa + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,2937	0,2602	0,4461
	s	0,0043	0,0019	0,0036
Celulosa + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,2887	0,2612	0,4502
	s	0,0056	0,0019	0,0049
Celulosa + 0,5 % mastek	x	0,3053	0,2768	0,4178
	s	0,0052	0,0014	0,0050
Celulosa + 1,0 % mastek	x	0,2990	0,2774	0,4236
	s	0,0040	0,0021	0,0030
Celulosa + 1,5 % mastek	x	0,2966	0,2767	0,4267
	s	0,0036	0,0009	0,0034
Celulosa + 2,0 % mastek	x	0,2978	0,2761	0,4260
	s	0,0048	0,0016	0,0037

Tabulka č. 42: Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo MCC

PLNIVO		A_{R1}	A_{R2}	A_{R3}
MCC	x	0,2383	0,4405	0,3212
	s	0,0258	0,0262	0,0028
MCC + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,2060	0,4690	0,3251
	s	0,0166	0,0146	0,0025
MCC + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,2638	0,4016	0,3346
	s	0,0232	0,0223	0,0024
MCC + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,2695	0,3843	0,3462
	s	0,0195	0,0184	0,0036
MCC + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,2824	0,3702	0,3474
	s	0,0142	0,0140	0,0031
MCC + 0,5 % mastek	x	0,2480	0,4324	0,3197
	s	0,0156	0,0136	0,0034
MCC + 1,0 % mastek	x	0,2687	0,4061	0,3252
	s	0,0116	0,0108	0,0013
MCC + 1,5 % mastek	x	0,2909	0,3805	0,3286
	s	0,0149	0,0143	0,0013
MCC + 2,0 % mastek	x	0,2843	0,3859	0,3298
	s	0,0146	0,0143	0,0020

Tabulka č. 43: Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo HPMC

PLNIVO		A_{R1}	A_{R2}	A_{R3}
HPMC	x	0,3478	0,3314	0,3208
	s	0,0050	0,0022	0,0038
HPMC + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,3493	0,3385	0,3123
	s	0,0039	0,0024	0,0024
HPMC + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,3448	0,3393	0,3159
	s	0,0024	0,0023	0,0024
HPMC + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,3399	0,3374	0,3227
	s	0,0030	0,0046	0,0040
HPMC + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,3391	0,3365	0,3244
	s	0,0037	0,0018	0,0025
HPMC + 0,5 % mastek	x	0,3509	0,3334	0,3157
	s	0,0059	0,0031	0,0049
HPMC + 1,0 % mastek	x	0,3466	0,3298	0,3236
	s	0,0030	0,0025	0,0021
HPMC + 1,5 % mastek	x	0,3498	0,3285	0,3217
	s	0,0039	0,0024	0,0027
HPMC + 2,0 % mastek	x	0,3510	0,3268	0,3221
	s	0,0035	0,0028	0,0023

Tabulka č.44: Parametr A_R lisovacího procesu pro plnivo LAKTOSA

PLNIVO		A_{R1}	A_{R3}
LAKTOSA	x	0,2779	0,7221
	s	0,0086	0,0016
LAKTOSA + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,2735	0,7265
	s	0,0037	0,0032
LAKTOSA + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,2682	0,7318
	s	0,0054	0,0013
LAKTOSA + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,2531	0,7469
	s	0,0037	0,0023
LAKTOSA + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,2532	0,7468
	s	0,0042	0,0022
LAKTOSA + 0,5 % mastek	x	0,2612	0,7388
	s	0,0053	0,0031
LAKTOSA + 1,0 % mastek	x	0,2583	0,7417
	s	0,0038	0,0026
LAKTOSA + 1,5 % mastek	x	0,2607	0,7393
	s	0,0055	0,0042
LAKTOSA + 2,0 % mastek	x	0,2531	0,7469
	s	0,0050	0,0042

Tabulka č.45 : Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo CELULOSA

PLNIVO		LT ₁ [MPa]	LT ₂ [MPa]	LT ₃ [MPa]
Celulosa	x	0,4089	6,3099	108,3161
	s	0,0517	0,3857	3,1156
Celulosa + 0,5 % stearan hořčnatý	x	0,4051	6,6266	118,7360
	s	0,0331	0,3291	2,9456
Celulosa + 1,0 % stearan hořčnatý	x	0,4080	6,5719	119,7381
	s	0,0196	0,1650	1,2547
Celulosa + 1,5 % stearan hořčnatý	x	0,4562	6,9030	123,9659
	s	0,0238	0,1639	1,1844
Celulosa + 2,0 % stearan hořčnatý	x	0,4846	7,0644	126,7327
	s	0,0313	0,2227	2,1241
Celulosa + 0,5 % mastek	x	0,4390	6,6334	111,6009
	s	0,0366	0,2581	2,1922
Celulosa + 1,0 % mastek	x	0,4932	6,9829	114,7291
	s	0,0198	0,1409	1,1378
Celulosa + 1,5 % mastek	x	0,5092	7,0944	116,0083
	s	0,0262	0,1829	1,6469
Celulosa + 2,0 % mastek	x	0,5116	7,1027	116,2817
	s	0,0251	0,1759	1,4135

Tabulka č.46 : Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo MCC

PLNIVO		LT ₁ [MPa]	LT ₂ [MPa]	LT ₃ [MPa]
MCC	x	1,2429	8,2544	106,8664
	s	0,3453	0,9778	10,3696
MCC + 0,5 % stearan hořčnatý	x	1,0513	7,6412	101,2027
	s	0,1834	0,4302	4,6385
MCC + 1,0 % stearan hořčnatý	x	1,9923	10,2406	130,2252
	s	0,2558	0,7612	8,6891
MCC + 1,5 % stearan hořčnatý	x	2,3813	11,3125	143,3508
	s	0,2135	0,6136	7,5380
MCC + 2,0 % stearan hořčnatý	x	2,5834	11,9624	151,5228
	s	0,1750	0,5311	6,5921
MCC + 0,5 % mastek	x	1,3815	8,5871	110,2160
	s	0,1489	0,4233	4,2788
MCC + 1,0 % mastek	x	1,6593	9,4291	118,3699
	s	0,1037	0,3239	3,8178
MCC + 1,5 % mastek	x	2,0040	10,6551	129,6528
	s	0,1561	0,5114	5,9115
MCC + 2,0 % mastek	x	1,9631	10,5928	128,4994
	s	0,1838	0,5991	6,4966

Tabulka č. 47: Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo HPMC

PLNIVO		LT ₁ [MPa]	LT ₂ [MPa]	LT ₃ [MPa]
HPMC	x	0,4935	6,1671	98,1977
	s	0,0327	0,2818	2,8286
HPMC + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,5015	6,1493	105,1433
	s	0,0163	0,0911	1,3583
HPMC + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,4992	6,1977	106,2220
	s	0,0187	0,1012	1,2807
HPMC + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,5132	6,2517	103,6165
	s	0,0214	0,4384	1,3665
HPMC + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,5180	6,3526	110,1145
	s	0,0225	0,1409	1,6656
HPMC + 0,5 % mastek	x	0,5088	6,0735	103,5850
	s	0,0330	0,2008	2,5637
HPMC + 1,0 % mastek	x	0,5430	6,2699	103,1736
	s	0,0271	0,1734	1,6660
HPMC + 1,5 % mastek	x	0,5391	6,3856	102,1084
	s	0,0212	0,1466	1,3966
HPMC + 2,0 % mastek	x	0,5359	6,4019	102,8287
	s	0,0181	0,1256	1,1674

Tabulka č. 48 : Parametr LT lisovacího procesu pro plnivo LAKTOSA

PLNIVO		LT ₁ [MPa]	LT ₃ [MPa]
LAKTOSA	x	2,3043	142,3444
	s	0,1410	3,9827
LAKTOSA + 0,5 % stearan hořečnatý	x	2,5659	145,0108
	s	0,0631	1,8561
LAKTOSA + 1,0 % stearan hořečnatý	x	2,8416	147,4906
	s	0,1508	2,4014
LAKTOSA + 1,5 % stearan hořečnatý	x	3,3399	152,5112
	s	0,1826	2,9473
LAKTOSA + 2,0 % stearan hořečnatý	x	3,4292	153,0953
	s	0,1616	2,6103
LAKTOSA + 0,5 % mastek	x	2,9027	152,0319
	s	0,1390	2,3792
LAKTOSA + 1,0 % mastek	x	3,0110	154,8030
	s	0,1256	3,1016
LAKTOSA + 1,5 % mastek	x	3,0142	152,0390
	s	0,1589	3,5824
LAKTOSA + 2,0 % mastek	x	3,4170	156,4545
	s	0,2463	4,2598

Tabulka č. 49: Parametr E [%] lisovacího procesu pro plnivo CELULOZA

PLNIVO		E ₁ [%]	E ₂ [%]	E ₃ [%]
Celulosa	x	0,2883	3,8641	95,8476
	s	0,0128	0,0510	0,0628
Celulosa + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,2287	3,1956	96,5757
	s	0,0125	0,0434	0,0547
Celulosa + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,2272	3,1488	96,6240
	s	0,0060	0,0479	0,0534
Celulosa + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,2339	3,1382	96,6280
	s	0,0070	0,0532	0,0593
Celulosa + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,2366	3,1245	96,6389
	s	0,0077	0,0366	0,0413
Celulosa + 0,5 % mastek	x	0,2751	3,7769	95,9480
	s	0,0117	0,0411	0,0513
Celulosa + 1,0 % mastek	x	0,2910	3,8219	95,8872
	s	0,0094	0,0457	0,0514
Celulosa + 1,5 % mastek	x	0,2923	3,8036	95,9041
	s	0,0074	0,0392	0,0449
Celulosa + 2,0 % mastek	x	0,2947	3,7964	95,9090
	s	0,0059	0,0331	0,0374

Tabulka č. 50: Parametr E [%] lisovacího procesu pro plnivo MCC

PLNIVO		E ₁ [%]	E ₂ [%]	E ₃ [%]
MCC	x	0,7757	9,4815	89,7428
	s	0,2189	0,4417	0,2556
MCC + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,5930	9,7583	89,6487
	s	0,1245	0,1600	0,0688
MCC + 1,0 % stearan hořečnatý	x	1,0925	8,5236	90,3839
	s	0,1671	0,3736	0,2144
MCC + 1,5 % stearan hořečnatý	x	1,1760	7,9586	90,8654
	s	0,1284	0,3463	0,2369
MCC + 2,0 % stearan hořečnatý	x	1,2623	7,6606	91,0772
	s	0,0907	0,2824	0,2003
MCC + 0,5 % mastek	x	0,8743	9,4444	89,6813
	s	0,1186	0,1782	0,1314
MCC + 1,0 % mastek	x	1,0429	8,9506	90,0065
	s	0,0802	0,1894	0,1188
MCC + 1,5 % mastek	x	1,2349	8,5806	90,1845
	s	0,1070	0,2805	0,1786
MCC + 2,0 % mastek	x	1,1869	8,6882	90,1249
	s	0,1109	0,2592	0,1561

Tabulka č. 51: Parametr E [%] lisovacího procesu pro plnivo HPMC

PLNIVO		E ₁ [%]	E ₂ [%]	E ₃ [%]
HPMC	x	0,5084	6,0601	93,4315
	s	0,0181	0,1146	0,1273
HPMC + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,4991	5,9315	93,5694
	s	0,0123	0,0734	0,0744
HPMC + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,4801	5,8689	93,6510
	s	0,0104	0,0682	0,0642
HPMC + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,4674	5,7711	89,4149
	s	0,0125	0,1797	0,1839
HPMC + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,4616	5,6206	93,9178
	s	0,0109	0,0369	0,0431
HPMC + 0,5 % mastek	x	0,5110	5,8018	93,6872
	s	0,0215	0,1119	0,1219
HPMC + 1,0 % mastek	x	0,5279	5,8014	93,6708
	s	0,0186	0,0580	0,0683
HPMC + 1,5 % mastek	x	0,5366	5,9706	93,4929
	s	0,0109	0,1071	0,1103
HPMC + 2,0 % mastek	x	0,5312	5,9095	93,5594
	s	0,0099	0,0654	0,0676

Tabulka č.52 : Parametr E [%] lisovacího procesu pro plnivo LAKTOSA

PLNIVO		E ₁ [%]	E ₃ [%]
LAKTOSA	x	0,6185	99,3815
	s	0,0238	0,0238
LAKTOSA + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,6617	99,3383
	s	0,0145	0,0145
LAKTOSA + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,7003	99,2997
	s	0,0182	0,0182
LAKTOSA + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,7356	99,2644
	s	0,0162	0,0162
LAKTOSA + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,7530	99,2470
	s	0,0146	0,0146
LAKTOSA + 0,5 % mastek	x	0,6700	99,3360
	s	0,0266	0,0266
LAKTOSA + 1,0 % mastek	x	0,6727	99,3273
	s	0,0265	0,0265
LAKTOSA + 1,5 % mastek	x	0,6940	99,3060
	s	0,0294	0,0294
LAKTOSA + 2,0 % mastek	x	0,7337	99,2663
	s	0,0299	0,0299

Tabulka č. 53: Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo CELULOSA

PLNIVO		EP ₁	EP ₂	EP ₃
Celulosa	x	0,0090	0,1391	2,3921
	s	0,0007	0,0017	0,0516
Celulosa + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,0075	0,1233	2,2106
	s	0,0004	0,0027	0,0260
Celulosa + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,0075	0,1211	2,2074
	s	0,0003	0,0015	0,0182
Celulosa + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,0080	0,1206	2,1662
	s	0,0003	0,0016	0,0175
Celulosa + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,0082	0,1196	2,1471
	s	0,0003	0,0012	0,0240
Celulosa + 0,5 % mastek	x	0,0090	0,1364	2,2966
	s	0,0005	0,0015	0,0278
Celulosa + 1,0 % mastek	x	0,0097	0,1378	2,2640
	s	0,0003	0,0016	0,0156
Celulosa + 1,5 % mastek	x	0,0099	0,1374	2,2479
	s	0,0003	0,0013	0,0178
Celulosa + 2,0 % mastek	x	0,0099	0,1375	2,2514
	s	0,0003	0,0011	0,0203

Tabulka č.54 : Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo MCC

PLNIVO		EP ₁	EP ₂	EP ₃
MCC	x	0,0320	0,2155	2,7941
	s	0,0050	0,0047	0,0208
MCC + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,0285	0,2082	2,7582
	s	0,0038	0,0035	0,0215
MCC + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,0412	0,2124	2,7017
	s	0,0027	0,0030	0,0208
MCC + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,0435	0,2071	2,6249
	s	0,0018	0,0030	0,0263
MCC + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,0447	0,2070	2,6217
	s	0,0011	0,0018	0,0217
MCC + 0,5 % mastek	x	0,0351	0,2185	2,8059
	s	0,0027	0,0043	0,0274
MCC + 1,0 % mastek	x	0,0388	0,2204	2,7675
	s	0,0014	0,0020	0,0131
MCC + 1,5 % mastek	x	0,0424	0,2256	2,7449
	s	0,0016	0,0017	0,0140
MCC + 2,0 % mastek	x	0,0417	0,2252	2,7327
	s	0,0018	0,0022	0,0167

Tabulka č.55 : Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo HPMC

PLNIVO		EP ₁	EP ₂	EP ₃
HPMC	x	0,0146	0,1828	2,9129
	s	0,0005	0,0037	0,0333
HPMC + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,0143	0,1753	2,9966
	s	0,0003	0,0020	0,0223
HPMC + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,0139	0,1730	2,9645
	s	0,0003	0,0012	0,0214
HPMC + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,0138	0,1770	2,7777
	s	0,0003	0,0018	0,0982
HPMC + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,0136	0,1670	2,8956
	s	0,0003	0,0014	0,0226
HPMC + 0,5 % mastek	x	0,0146	0,1740	2,9682
	s	0,0006	0,0028	0,0440
HPMC + 1,0 % mastek	x	0,0152	0,1759	2,8952
	s	0,0005	0,0024	0,0192
HPMC + 1,5 % mastek	x	0,0153	0,1818	2,9065
	s	0,0003	0,0026	0,0237
HPMC + 2,0 % mastek	x	0,0151	0,1808	2,9045
	s	0,0003	0,0019	0,0207

Tabulka č. 56: Parametr EP lisovacího procesu pro plnivo LAKTOSA

PLNIVO		EP ₁	EP ₃
LAKTOSA	x	0,0223	1,3765
	s	0,0009	0,0165
LAKTOSA + 0,5 % stearan hořečnatý	x	0,0242	1,3674
	s	0,0004	0,0068
LAKTOSA + 1,0 % stearan hořečnatý	x	0,0261	1,3569
	s	0,0009	0,0101
LAKTOSA + 1,5 % stearan hořečnatý	x	0,0291	1,3290
	s	0,0010	0,0067
LAKTOSA + 2,0 % stearan hořečnatý	x	0,0298	1,3290
	s	0,0008	0,0076
LAKTOSA + 0,5 % mastek	x	0,0257	1,3445
	s	0,0010	0,0095
LAKTOSA + 1,0 % mastek	x	0,0260	1,3392
	s	0,0009	0,0067
LAKTOSA + 1,5 % mastek	x	0,0266	1,3434
	s	0,0011	0,0099
LAKTOSA + 2,0 % mastek	x	0,0290	1,3291
	s	0,0014	0,0090

4.3.Grafy

Graf č.1: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.2: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.3: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **MCC**

Graf č.4: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **MCC**

Graf č.5: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**

Graf č.6: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**

Graf č.7: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**

Graf č.8: Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**

Graf č.9: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.10: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.11: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **MCC**

Graf č.12: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **MCC**

Graf č.13: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**

Graf č.14: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**

Graf č.15: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**

Graf č.16: Závislost parametru LT na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**

Graf č.17: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.18: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.19: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **MCC**

Graf č.20: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **MCC**

Graf č.21: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**

Graf č.22: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**

Graf č.23: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**

Graf č.24: Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**

Graf č.25: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.26: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOSA**

Graf č.27: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **MCC**

Graf č.28: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **MCC**

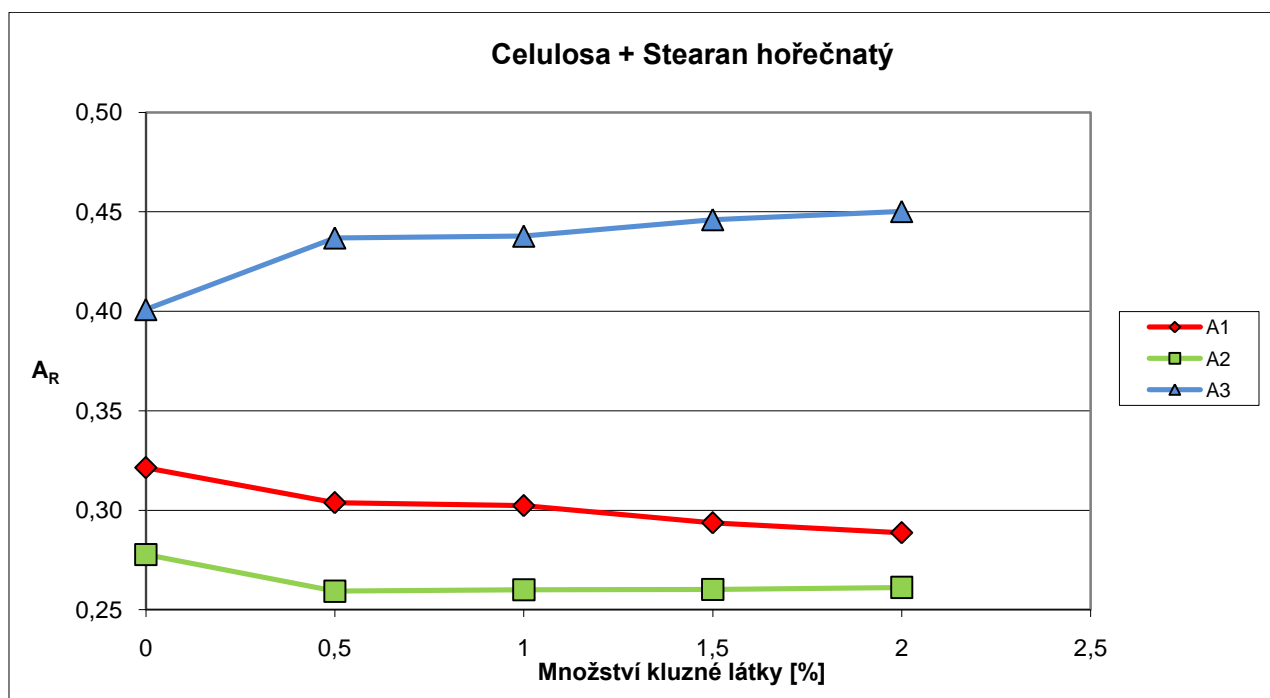
Graf č.29: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**

Graf č.30: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**

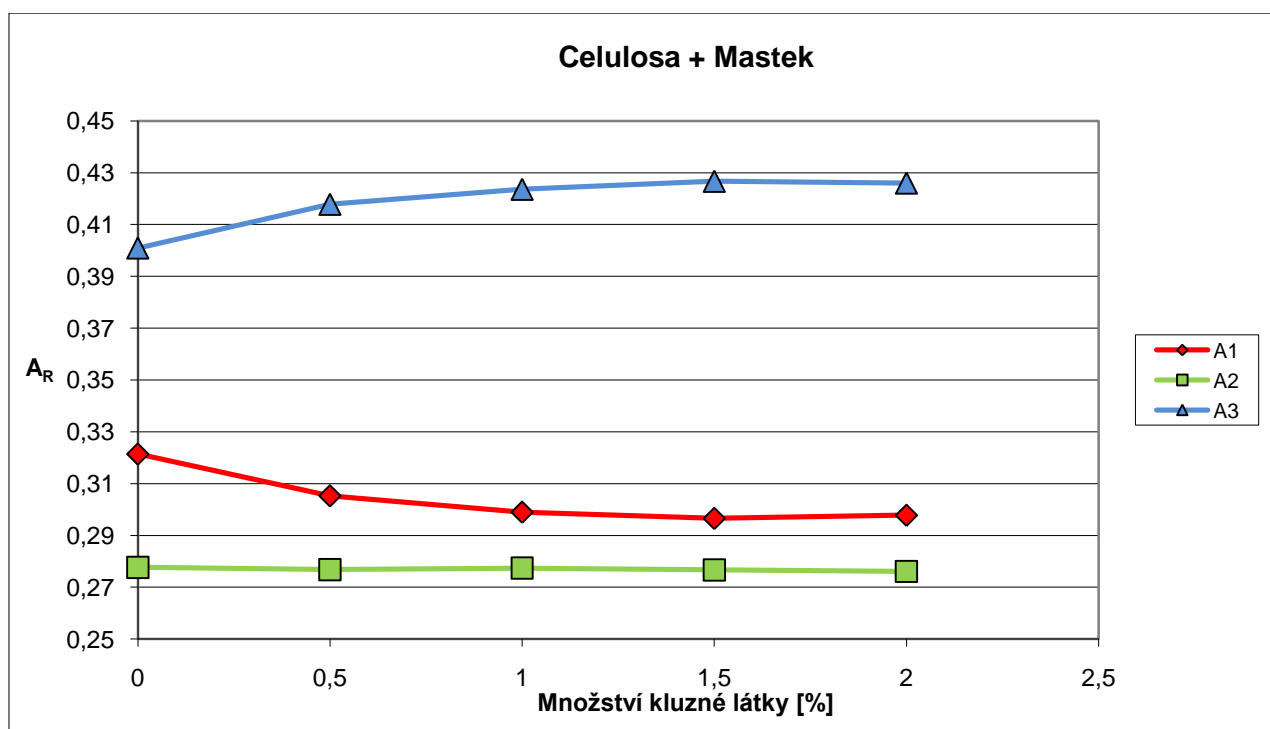
Graf č.31: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**

Graf č.32: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**

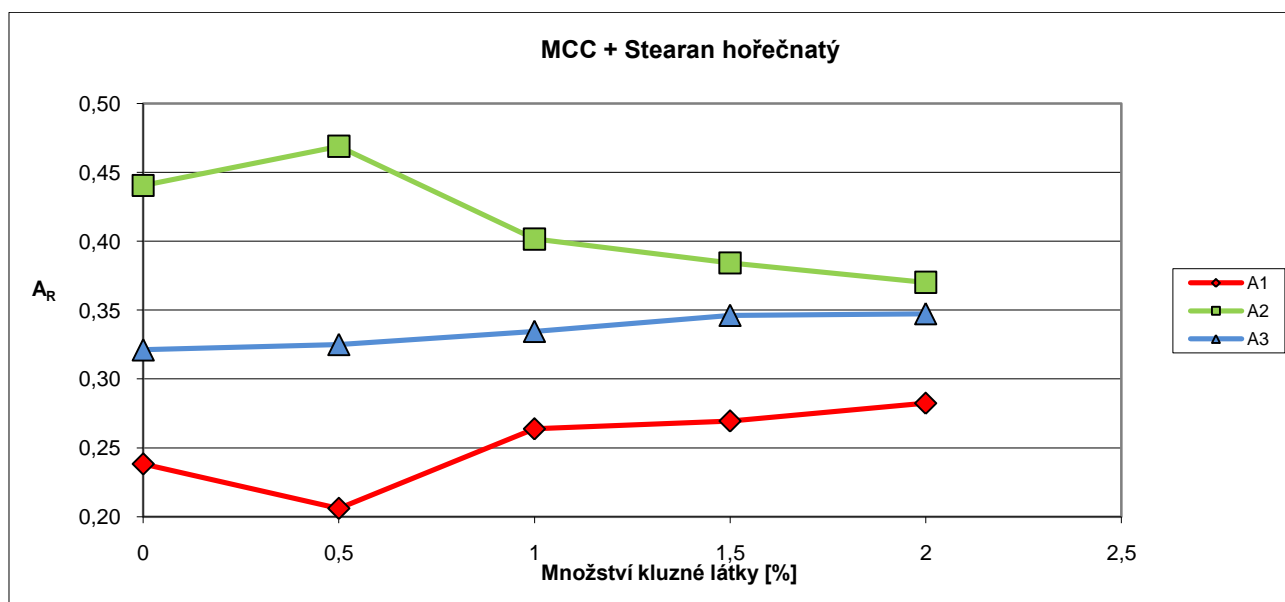
Graf č.1 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOZA**



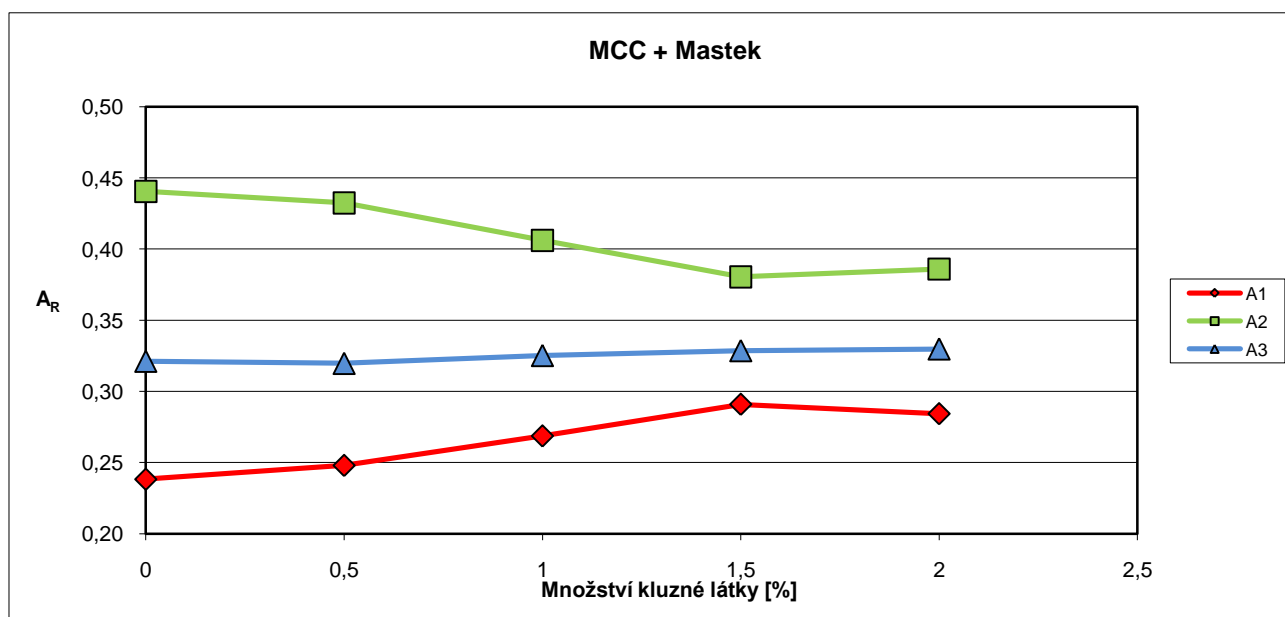
Graf č.2 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOZA**



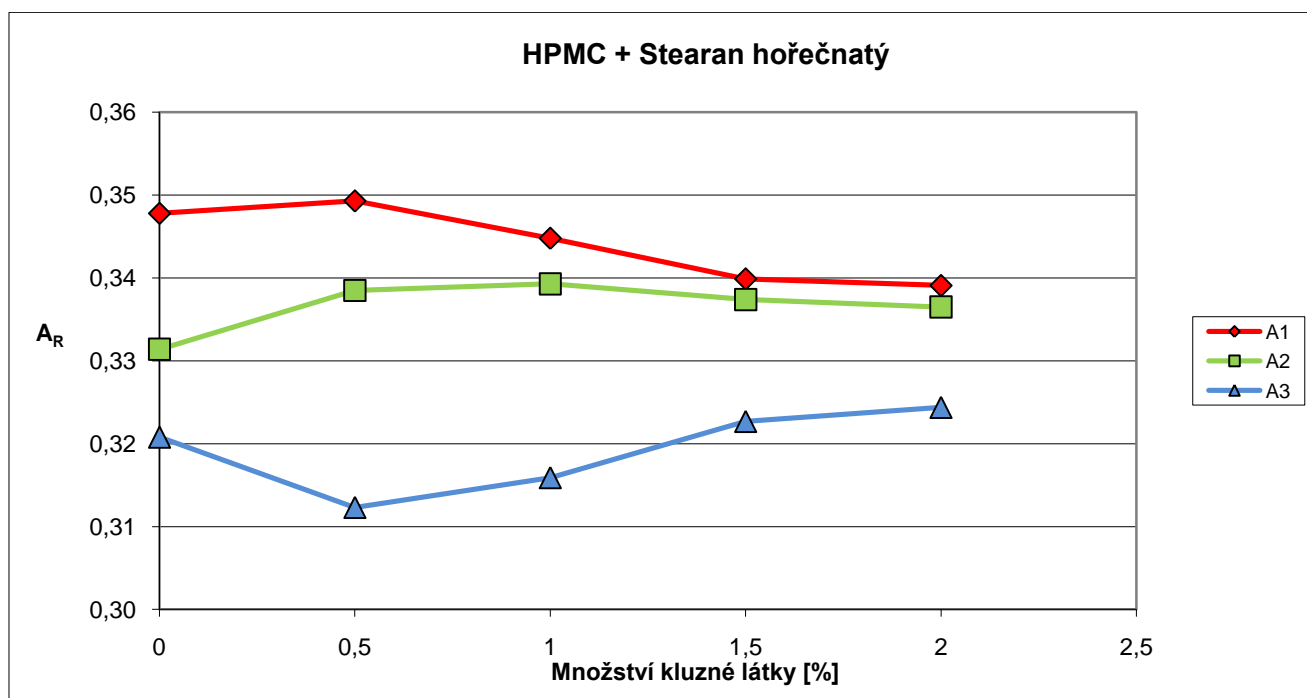
Graf č.3 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo MCC



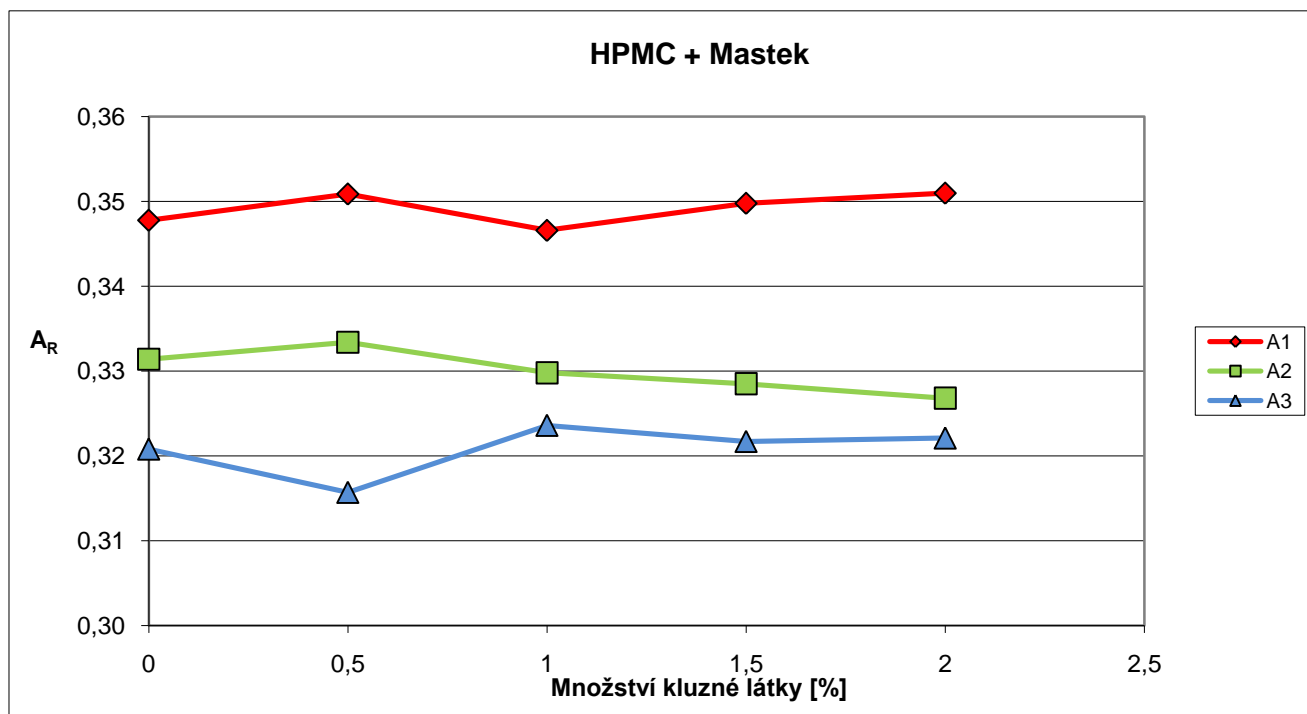
Graf č.4 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo MCC



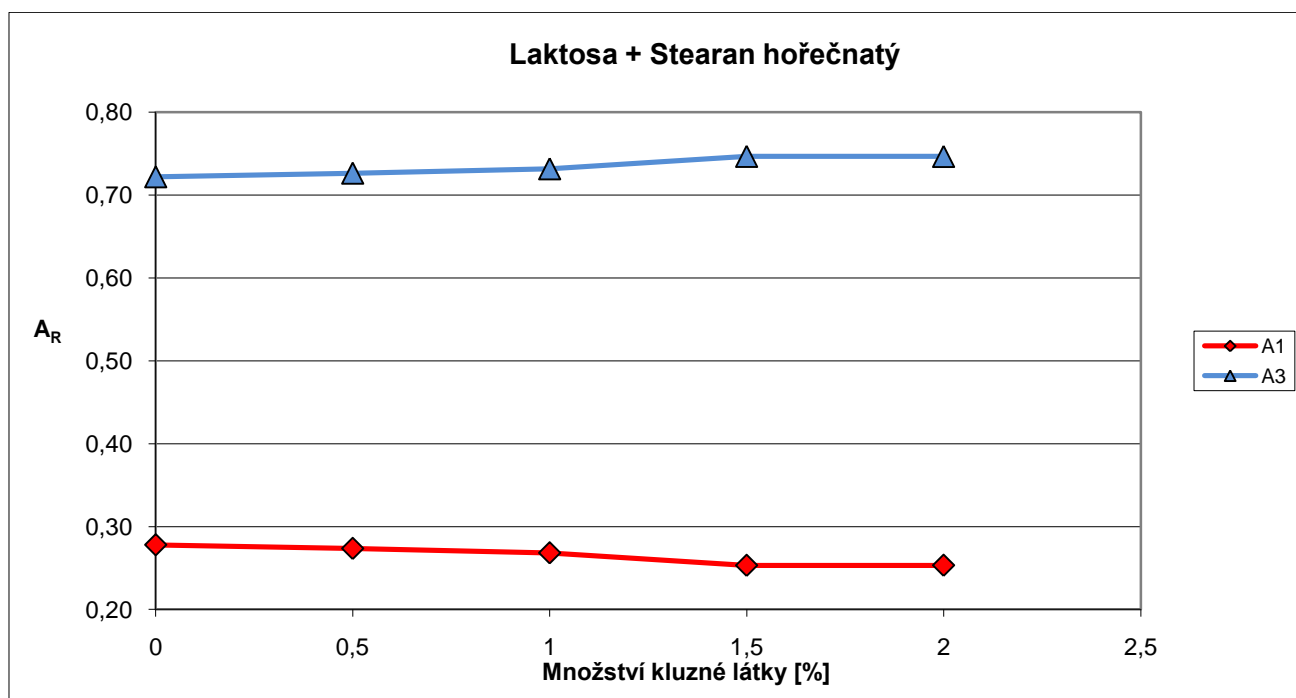
Graf č.5 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**



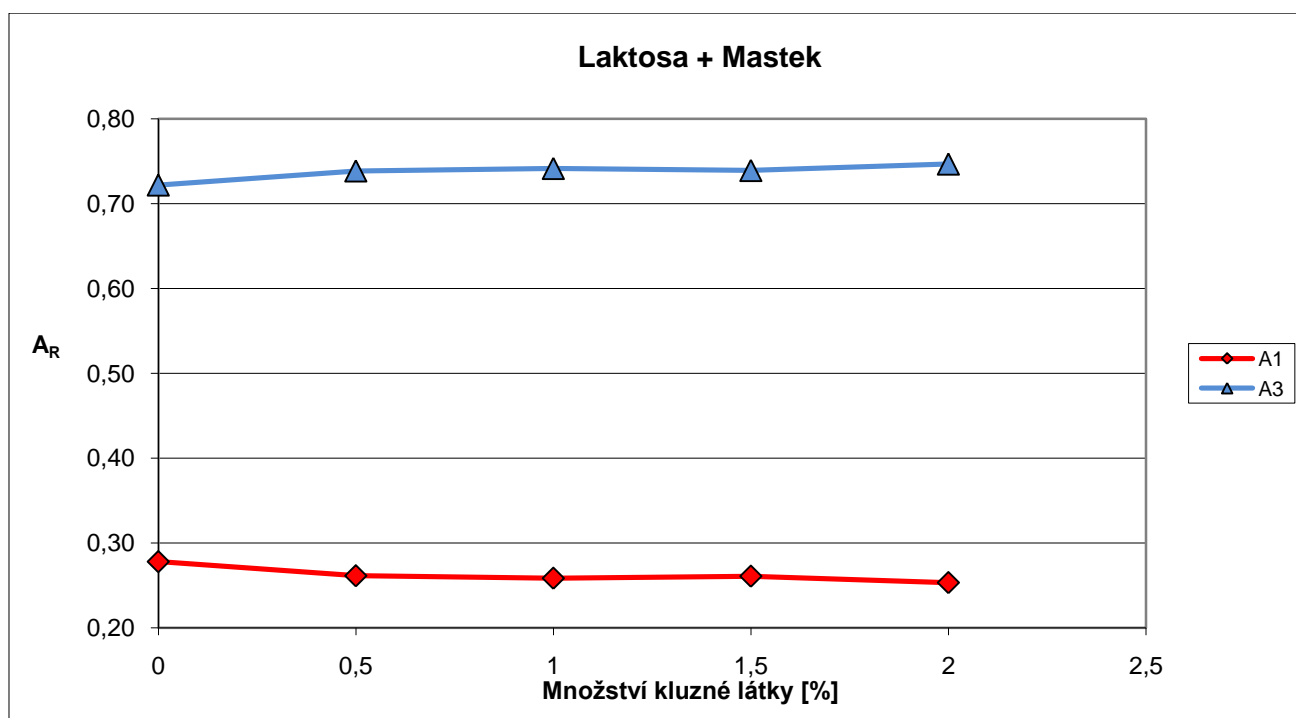
Graf č.6 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**



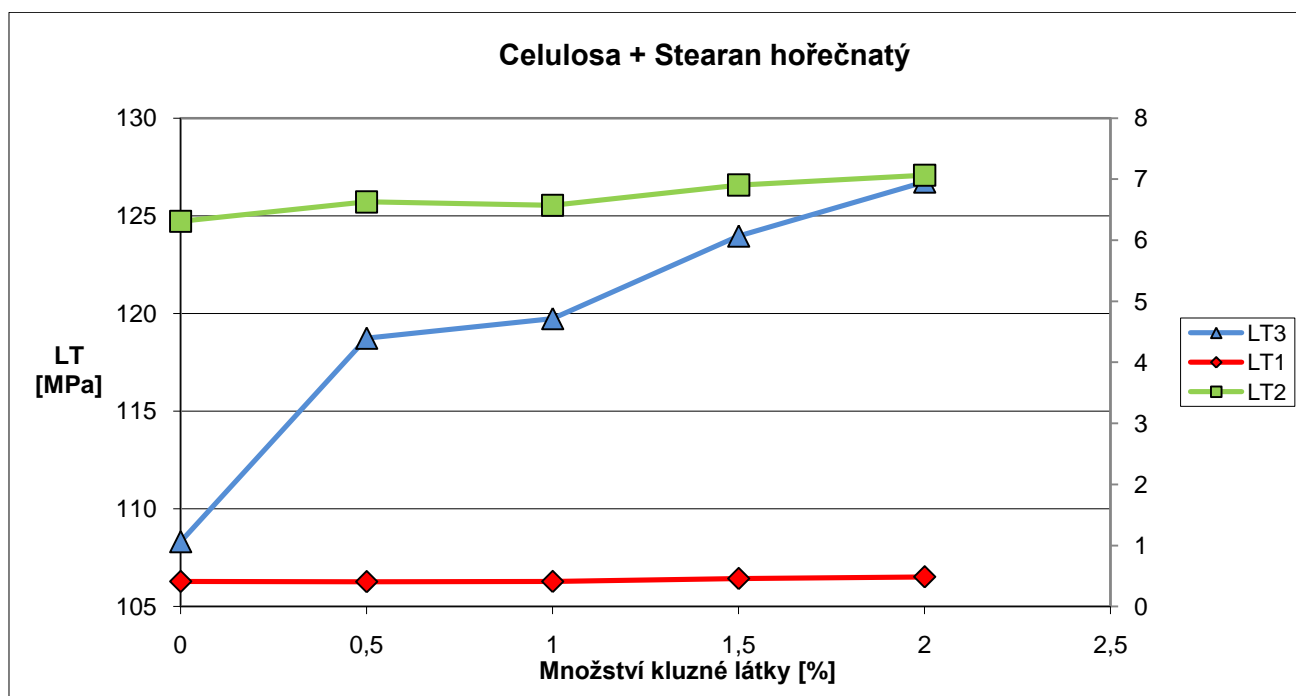
Graf č.7 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**



Graf č.8 : Závislost parametru A_R na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**

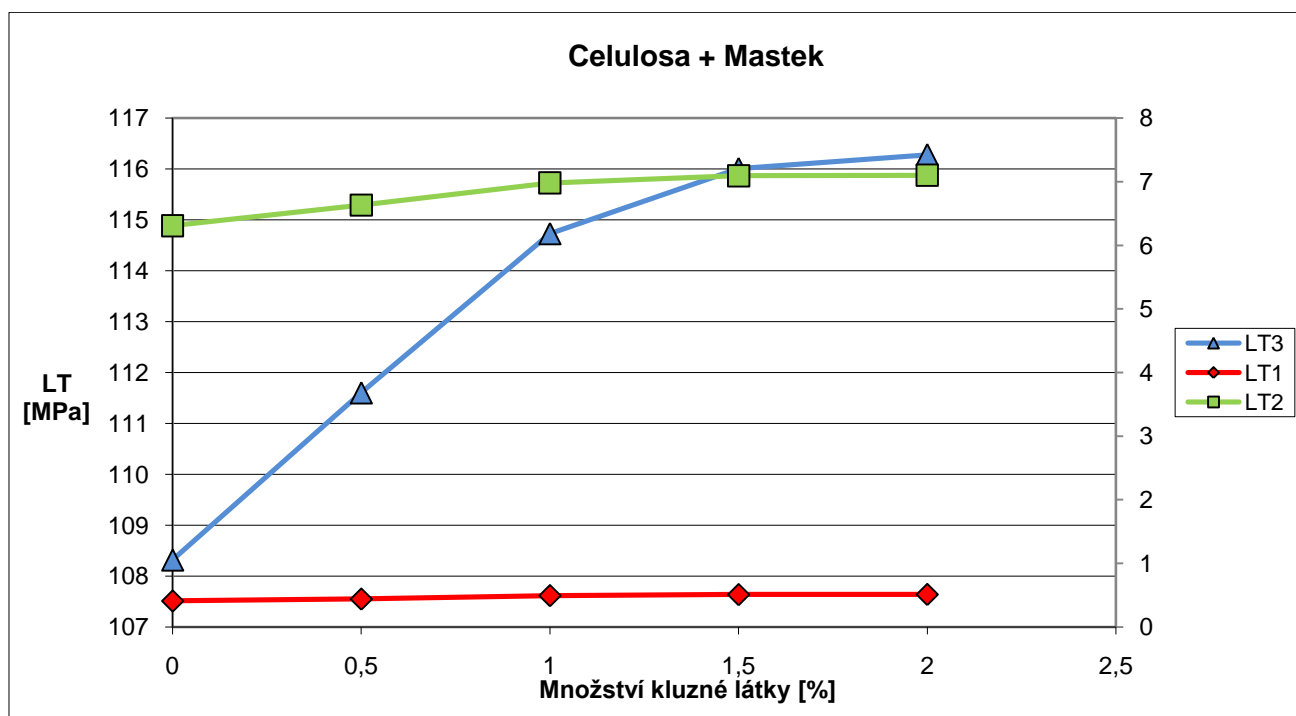


Graf č.9 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOZA**



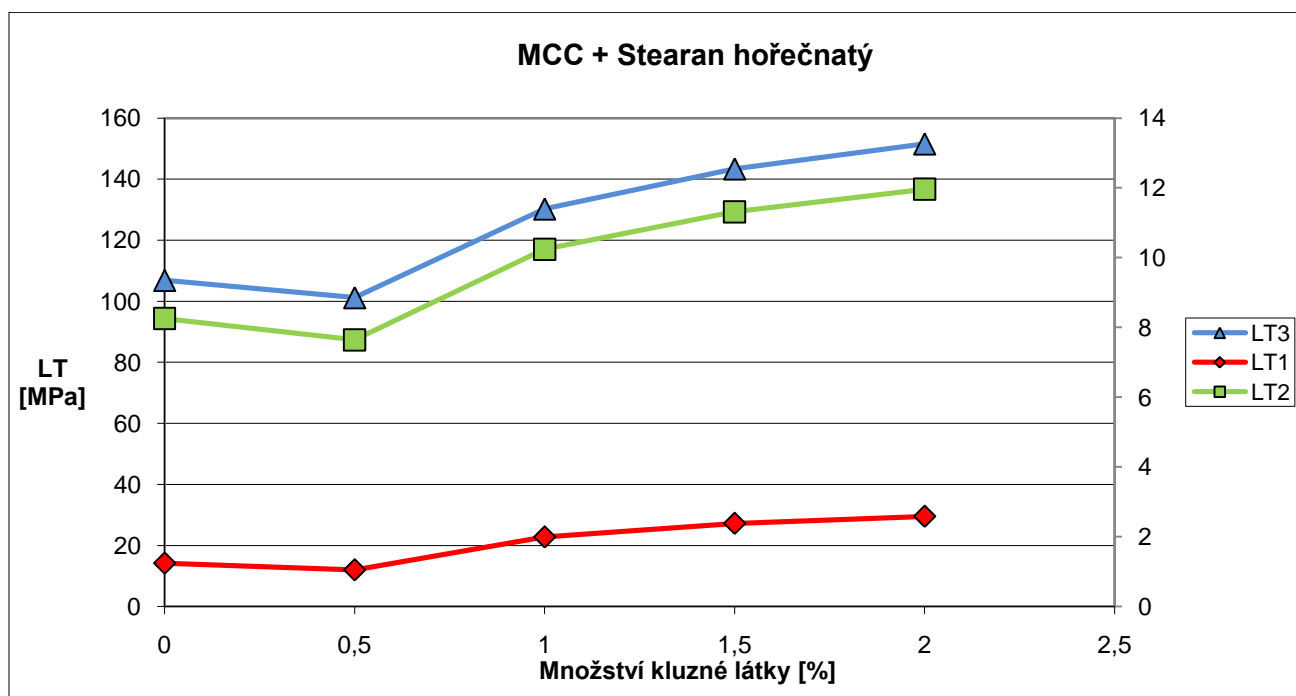
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.10 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOZA**



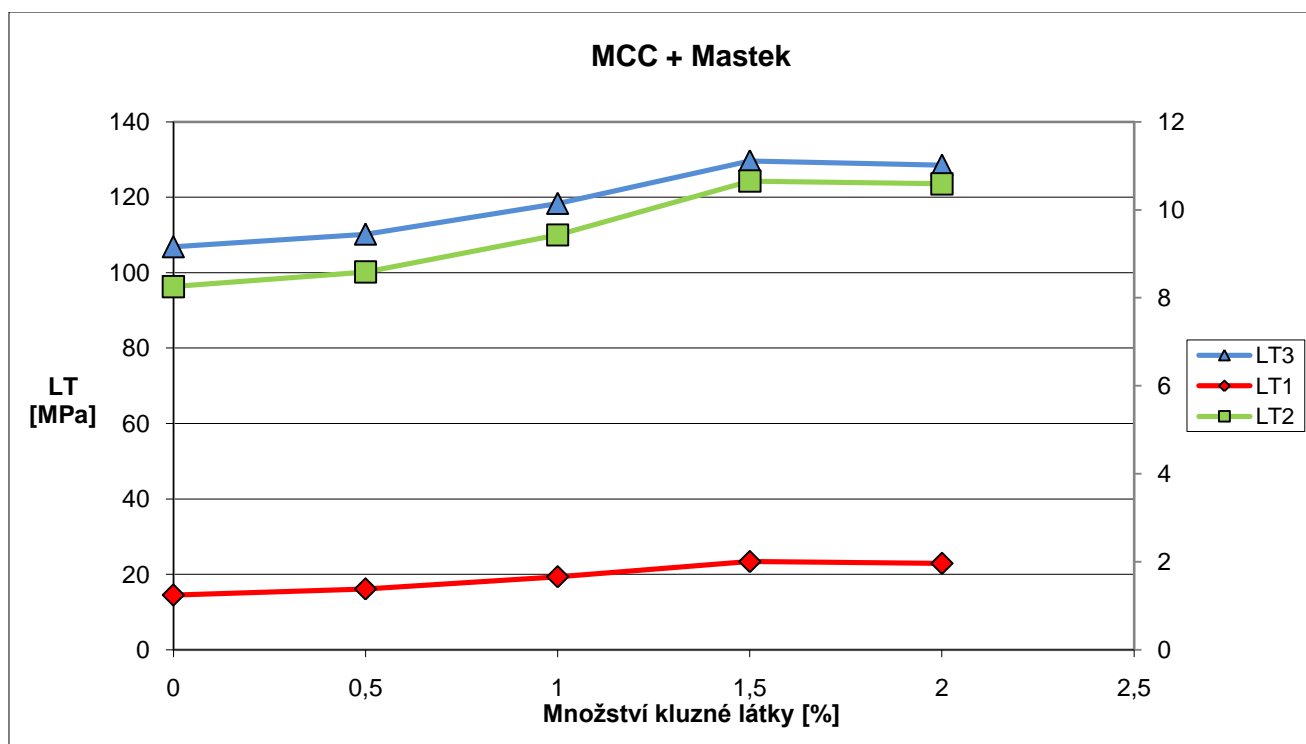
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.11 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **MCC**



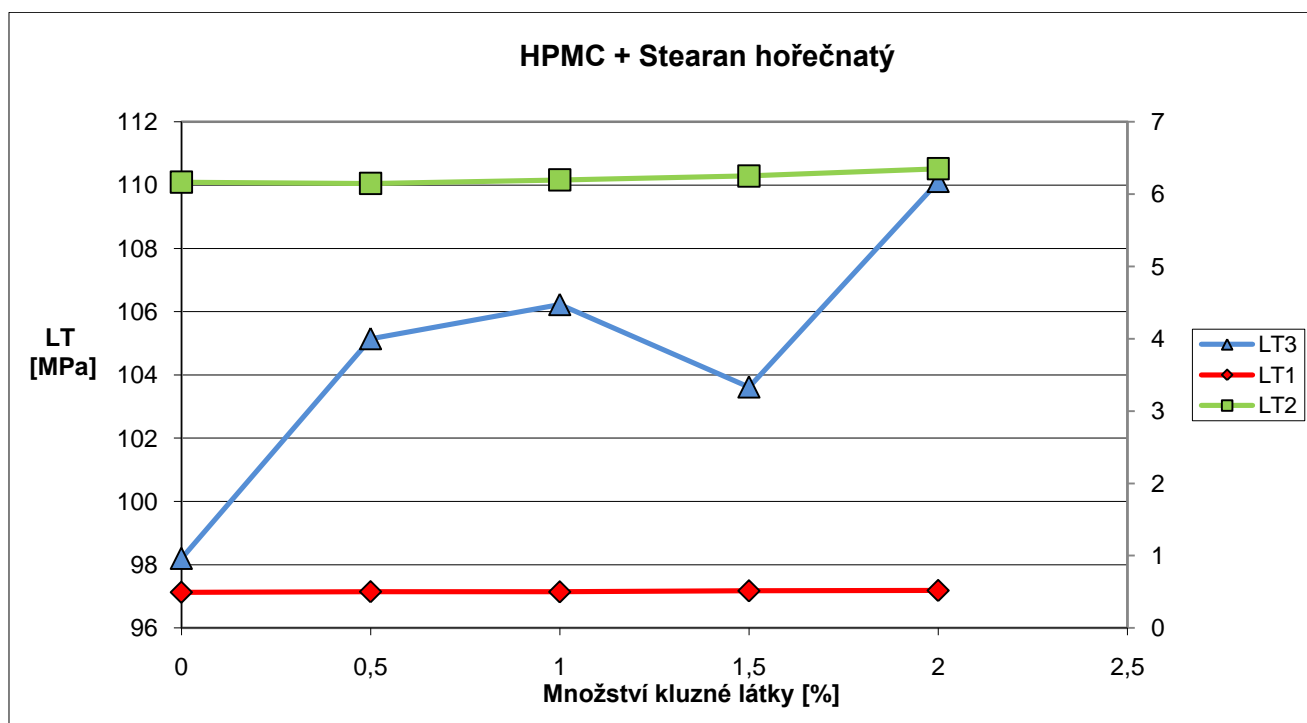
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.12 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **MCC**



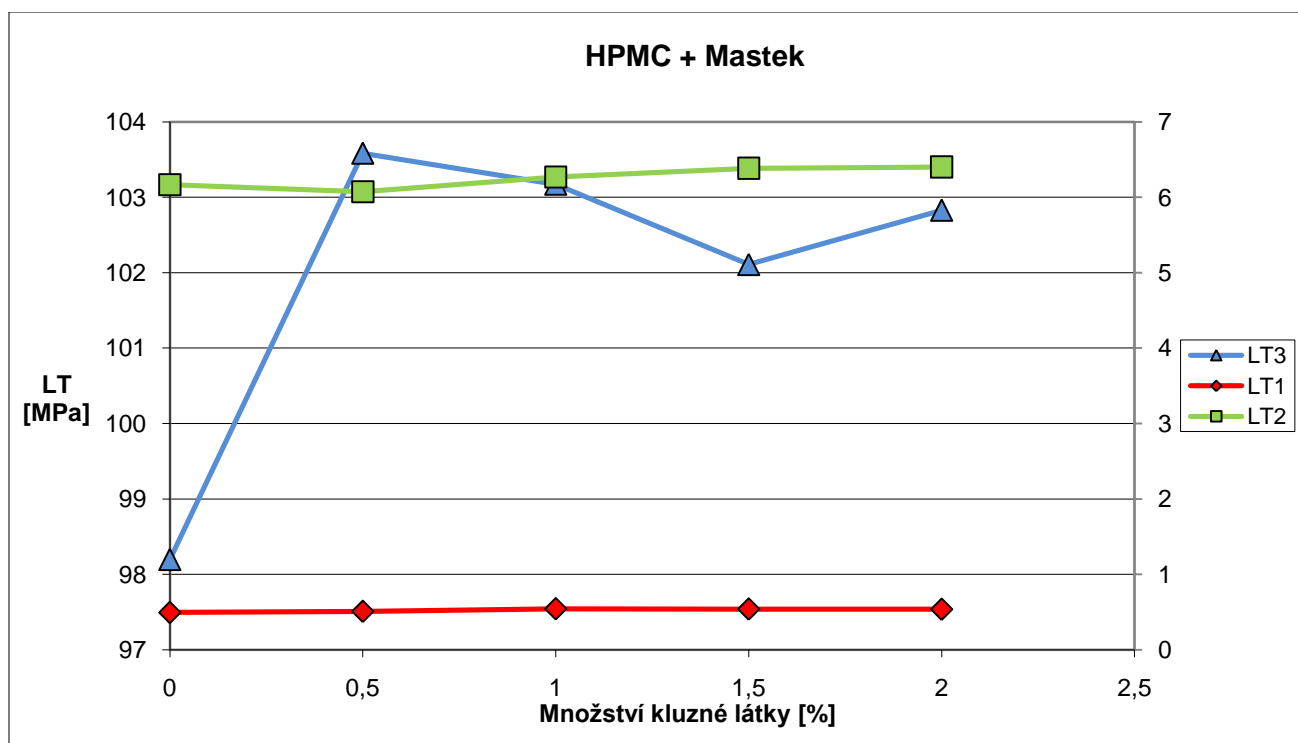
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.13 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**



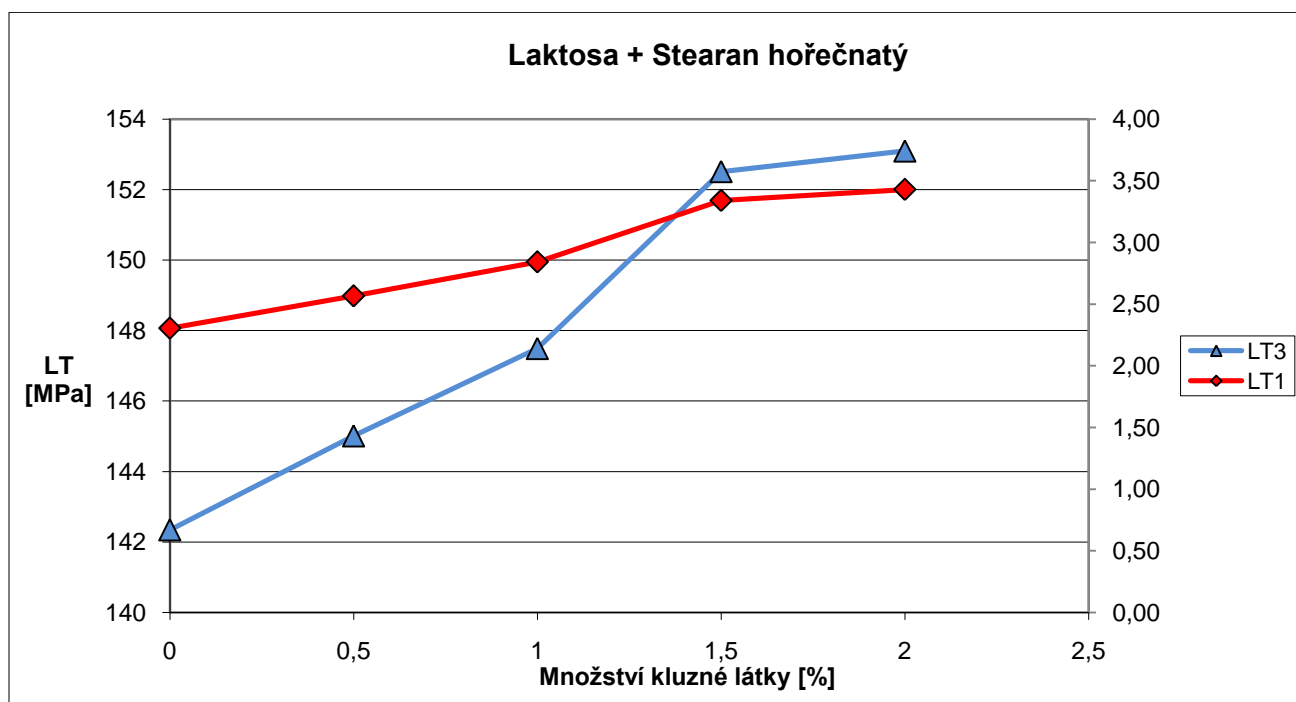
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.14 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**



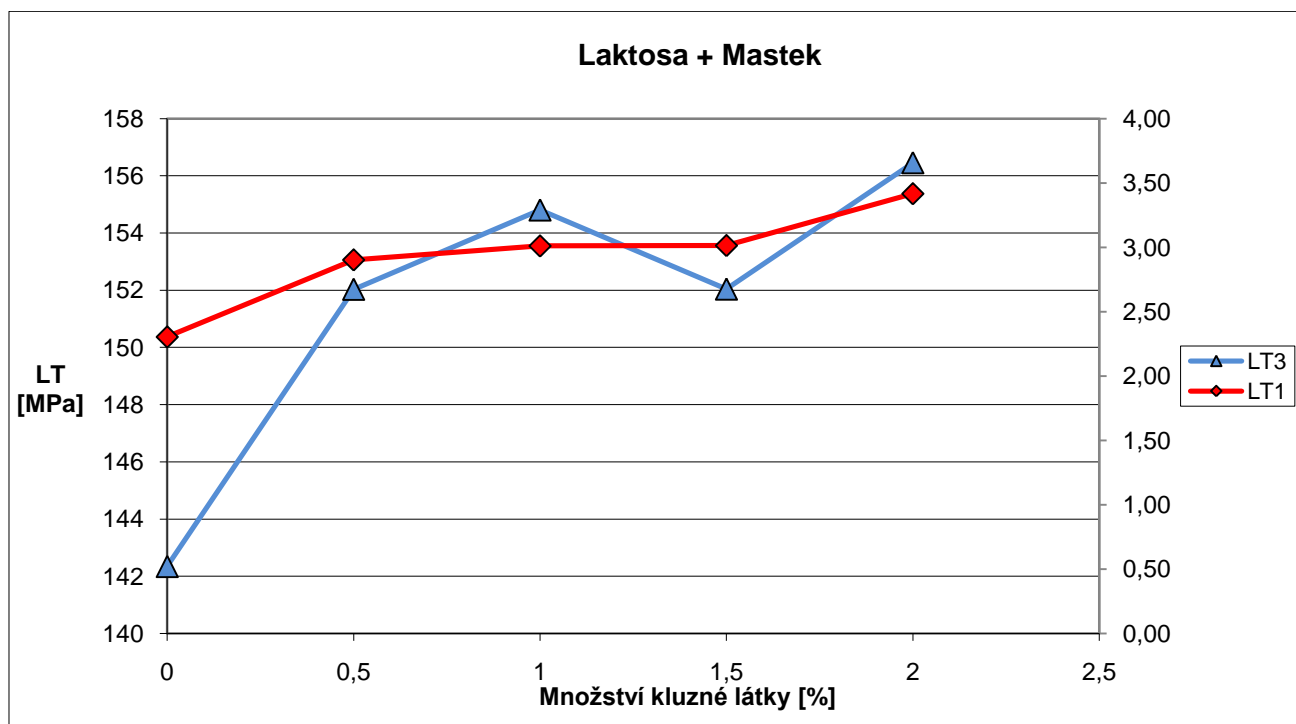
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.15 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**



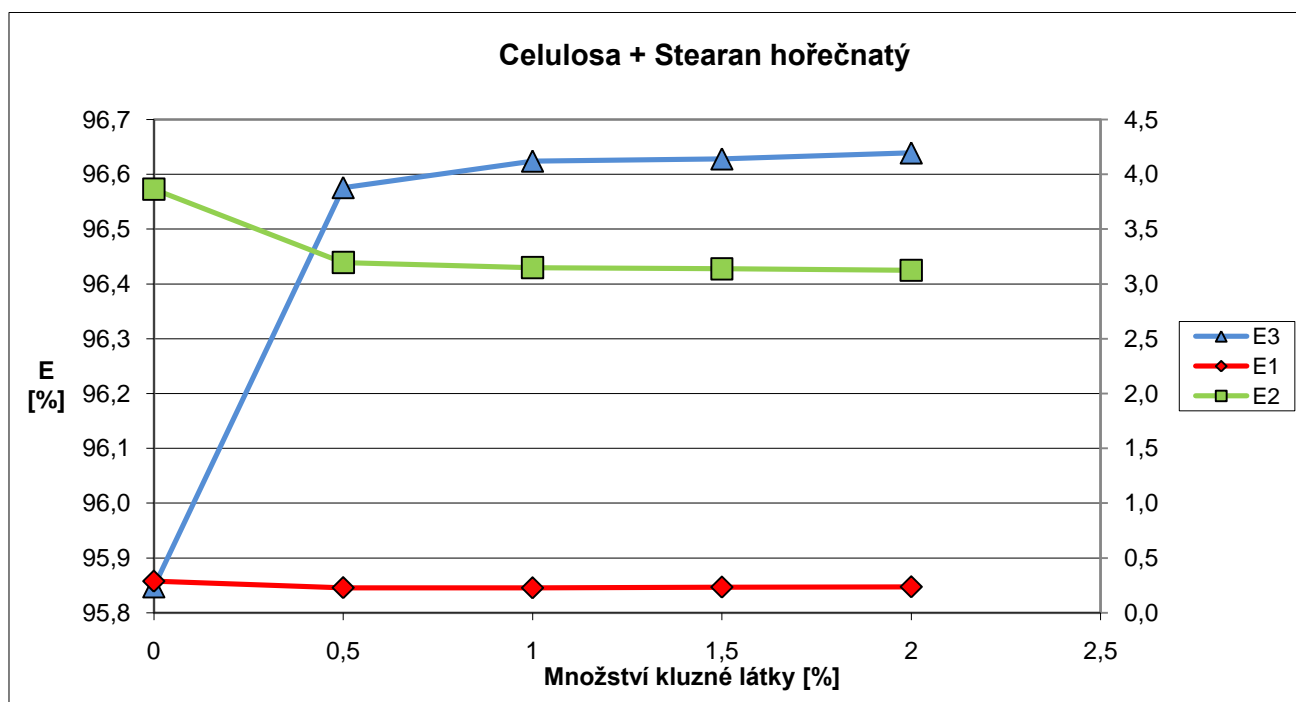
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.16 : Závislost parametru **LT** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**



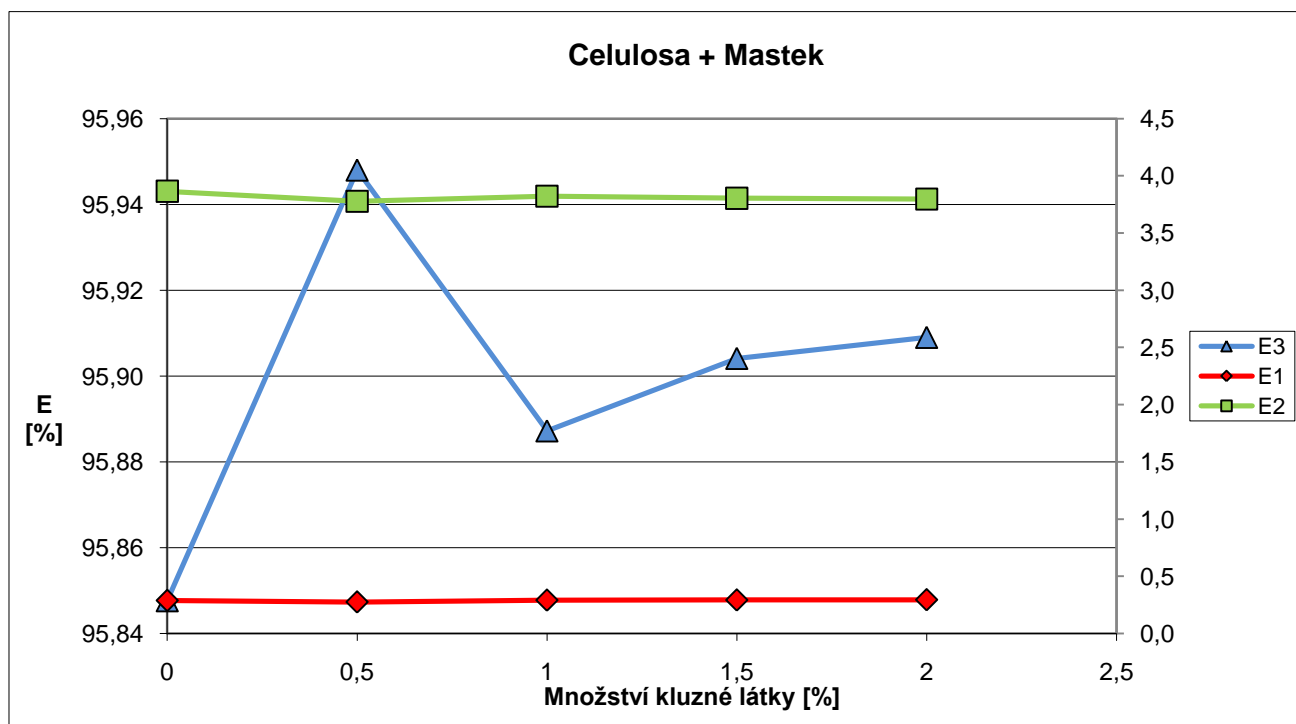
LT₁ a LT₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.17 : Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOZA**



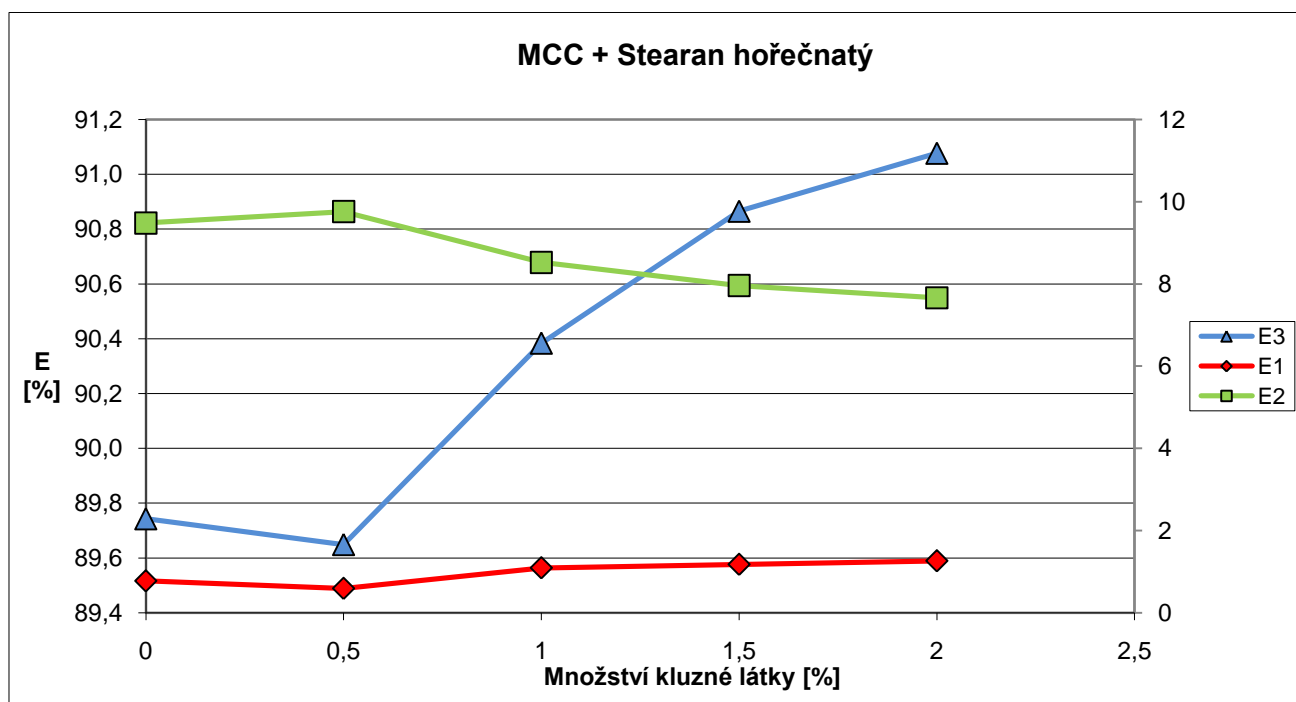
E₁ a E₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.18 : Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOZA**



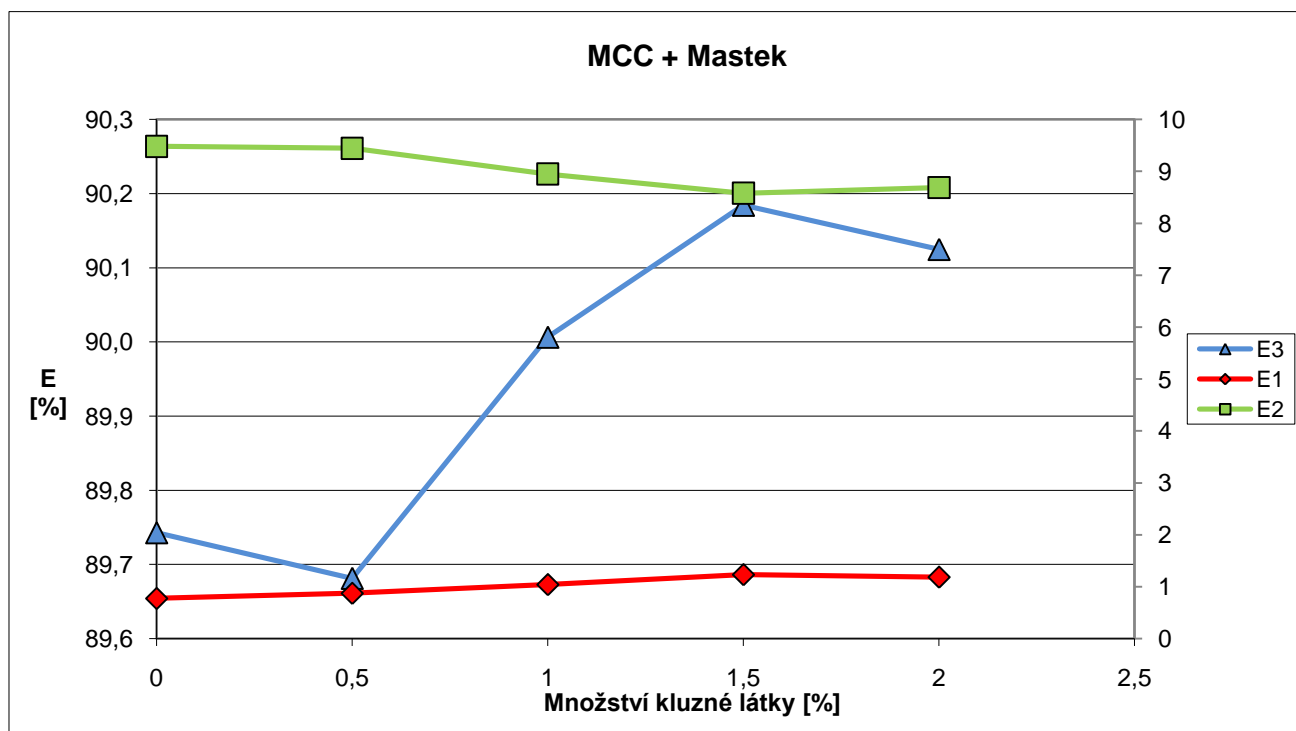
E₁ a E₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.19 : Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **MCC**



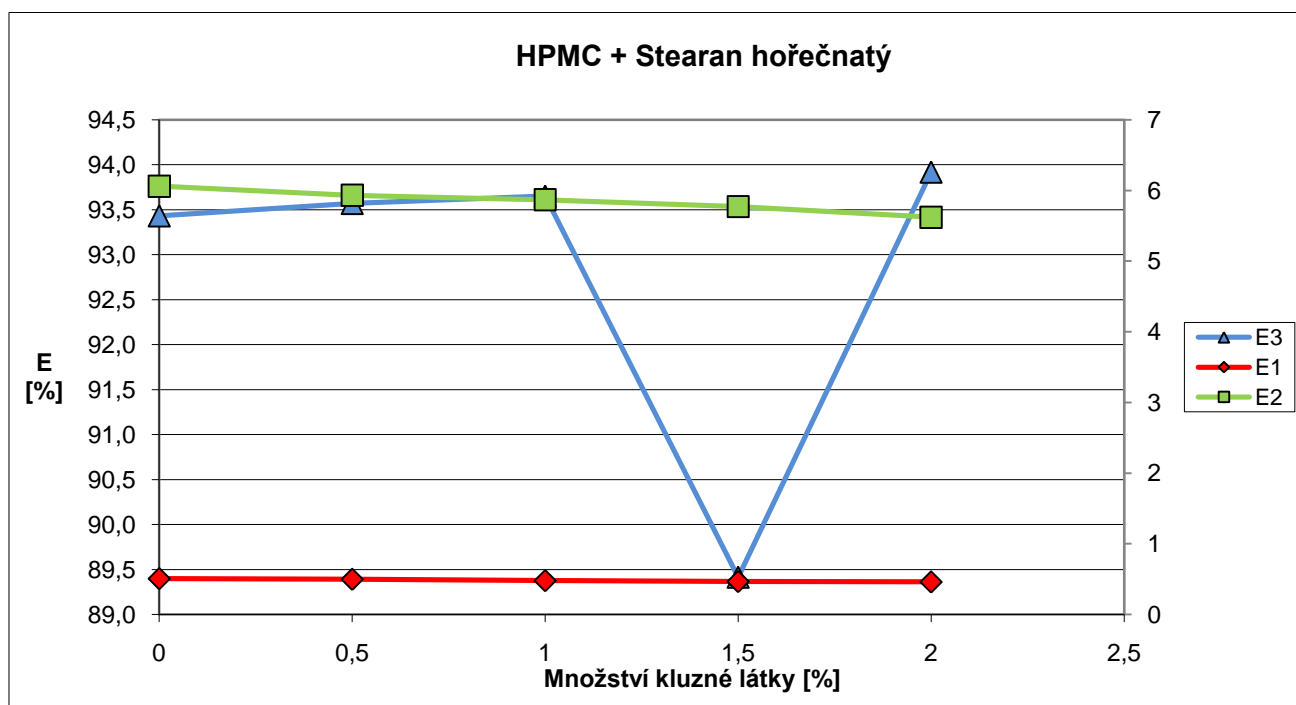
E₁ a E₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.20 : Závislost parametru **E [%]** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **MCC**



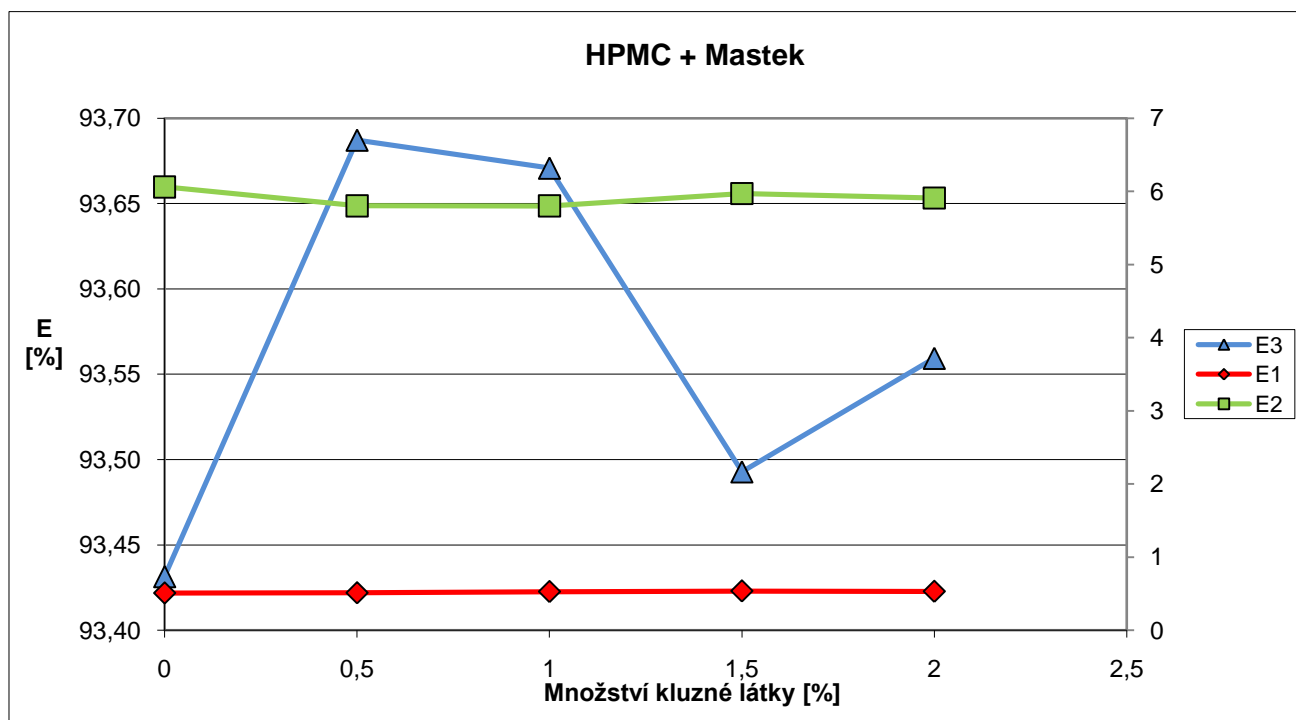
E₁ a E₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.21 : Závislost parametru E [%] na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**



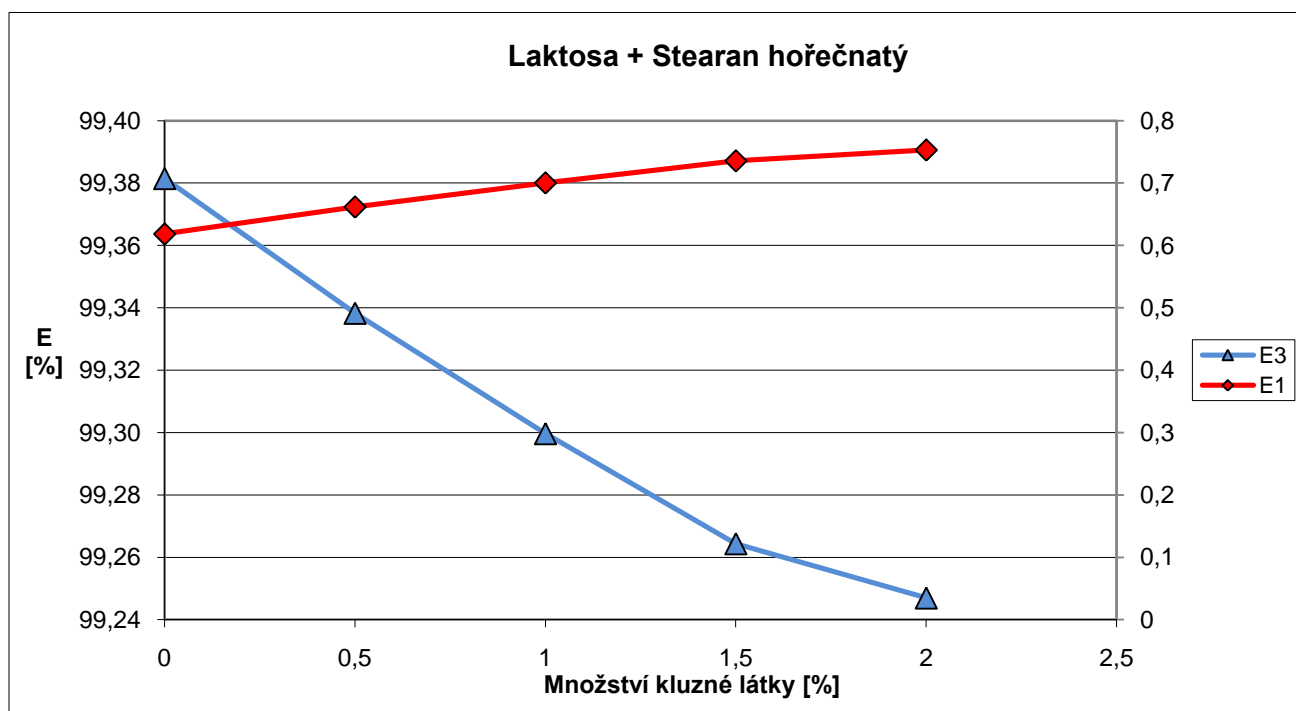
E_1 a E_2 jsou na vedlejší ose

Graf č.22 : Závislost parametru E [%] na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**



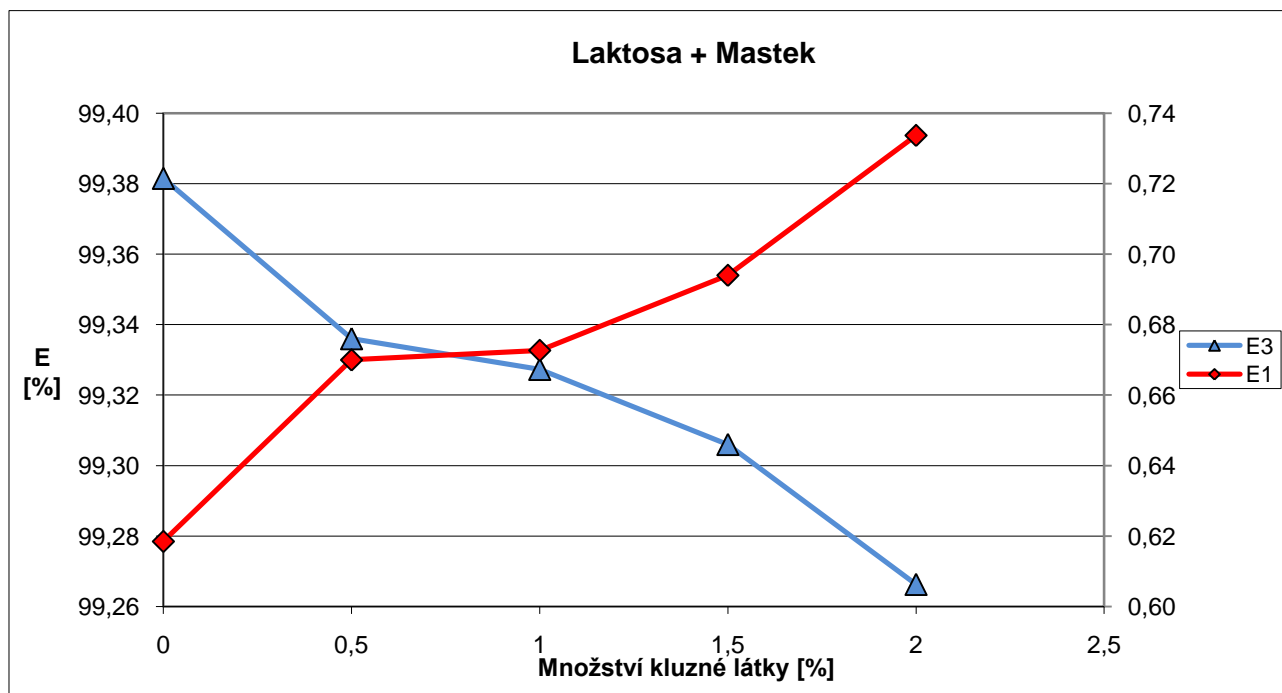
E_1 a E_2 jsou na vedlejší ose

Graf č.23 : Závislost parametru E [%] na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**



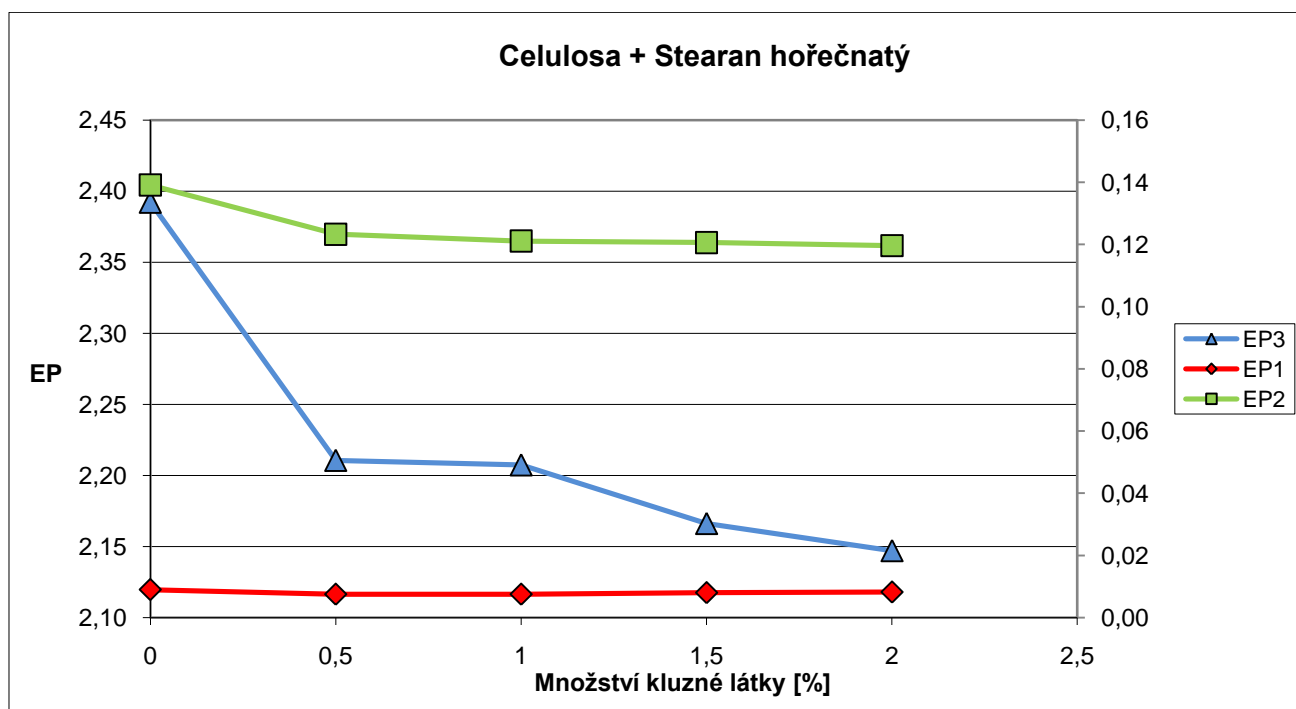
E_1 a E_2 jsou na vedlejší ose

Graf č.24 : Závislost parametru E [%] na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**



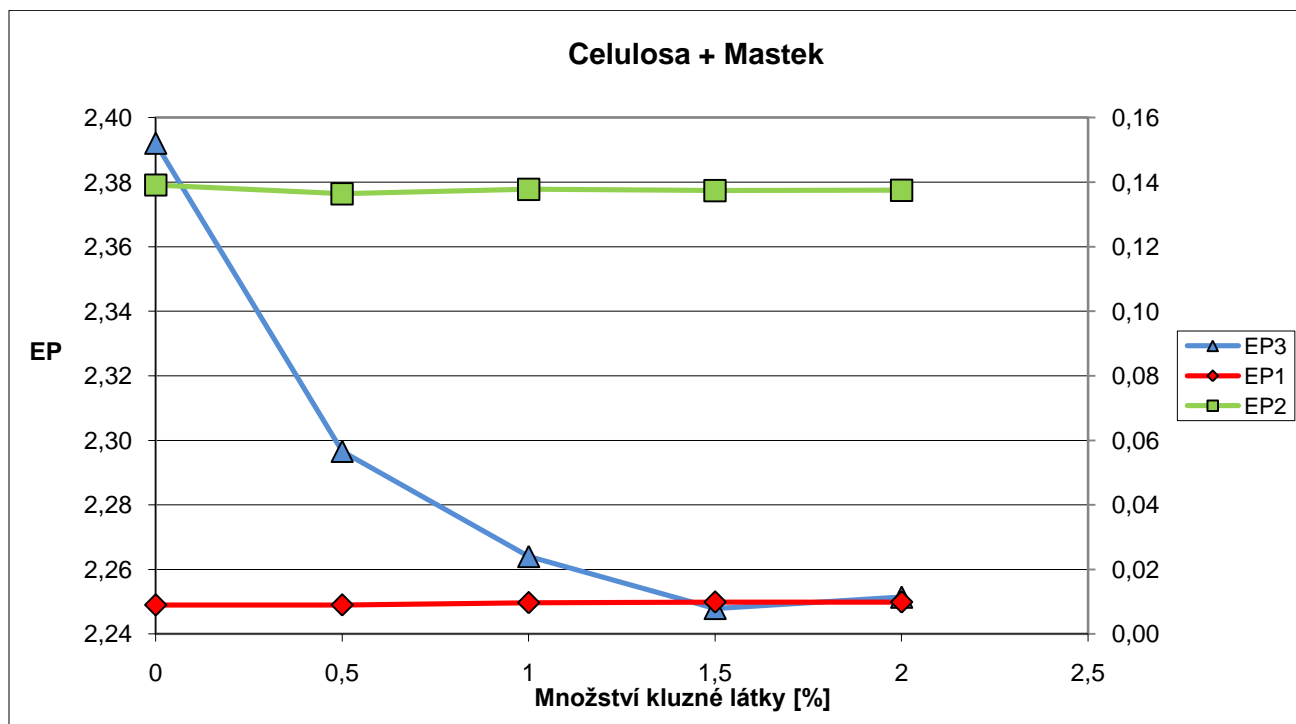
E_1 a E_2 jsou na vedlejší ose

Graf č.25 : Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **CELULOZA**



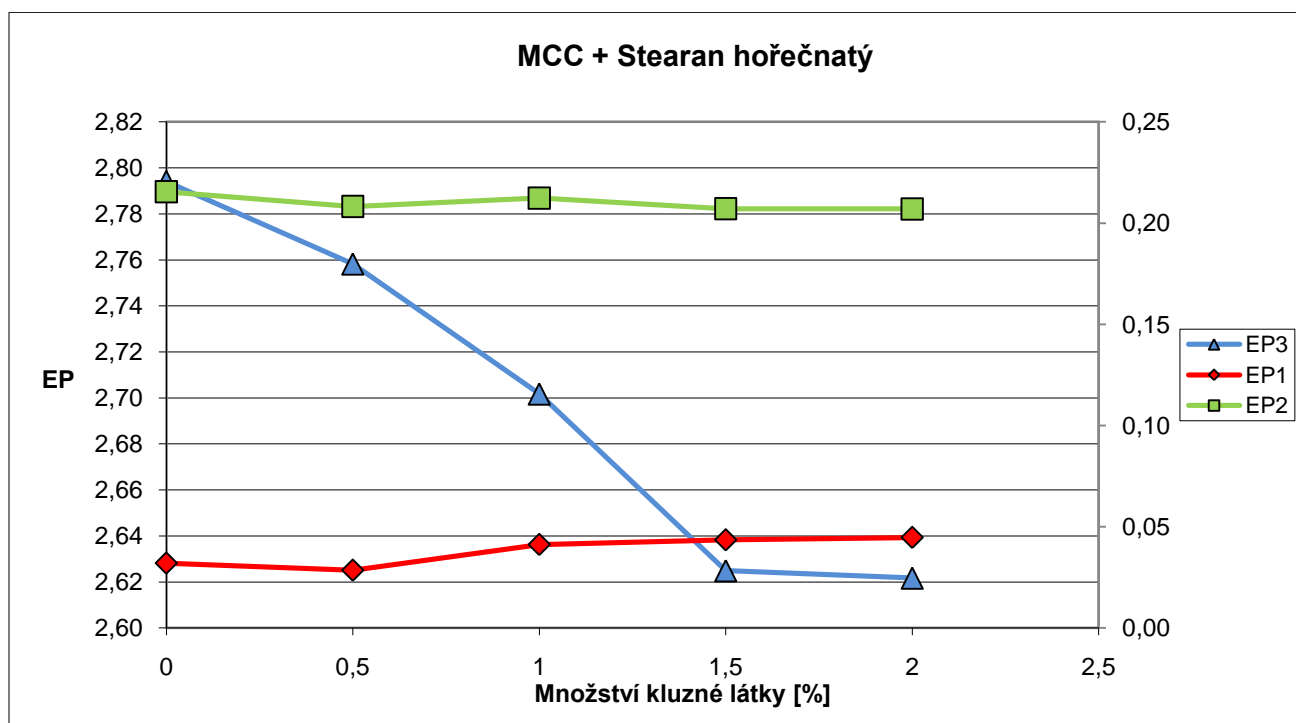
EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.26 : Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **CELULOZA**



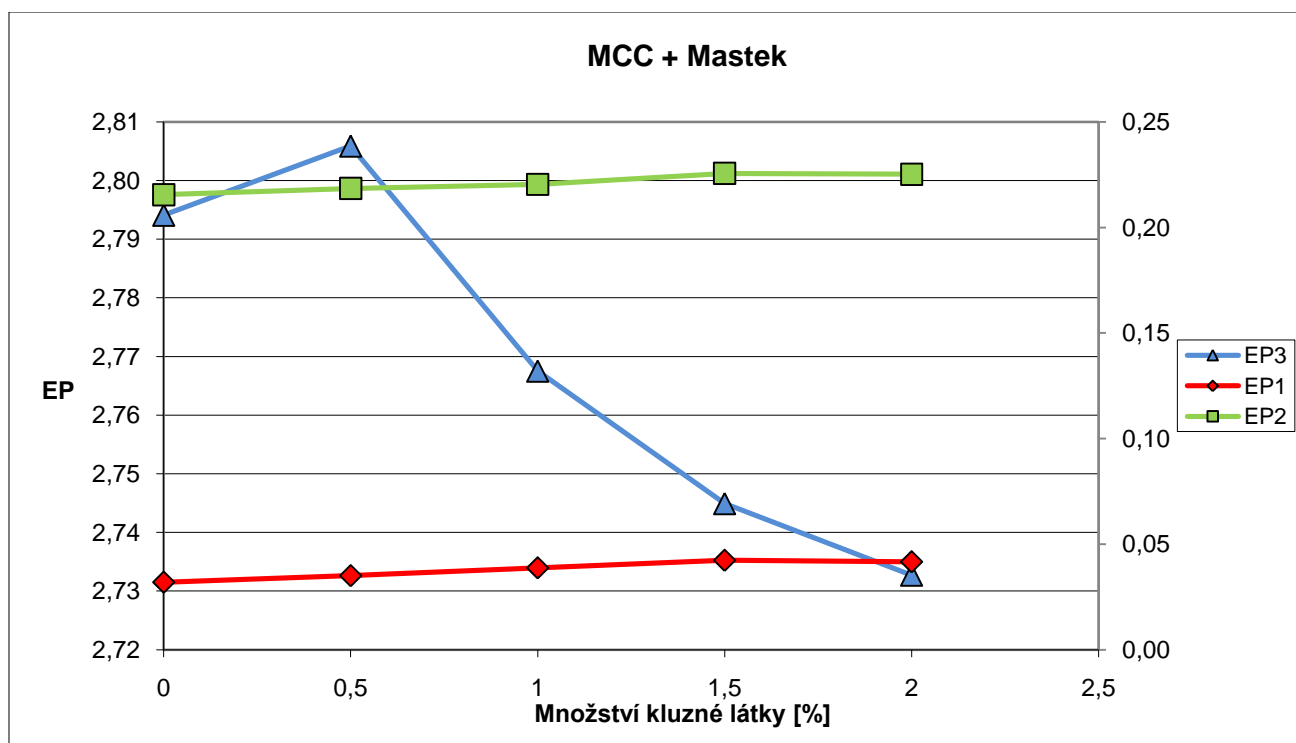
EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.27 : Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **MCC**



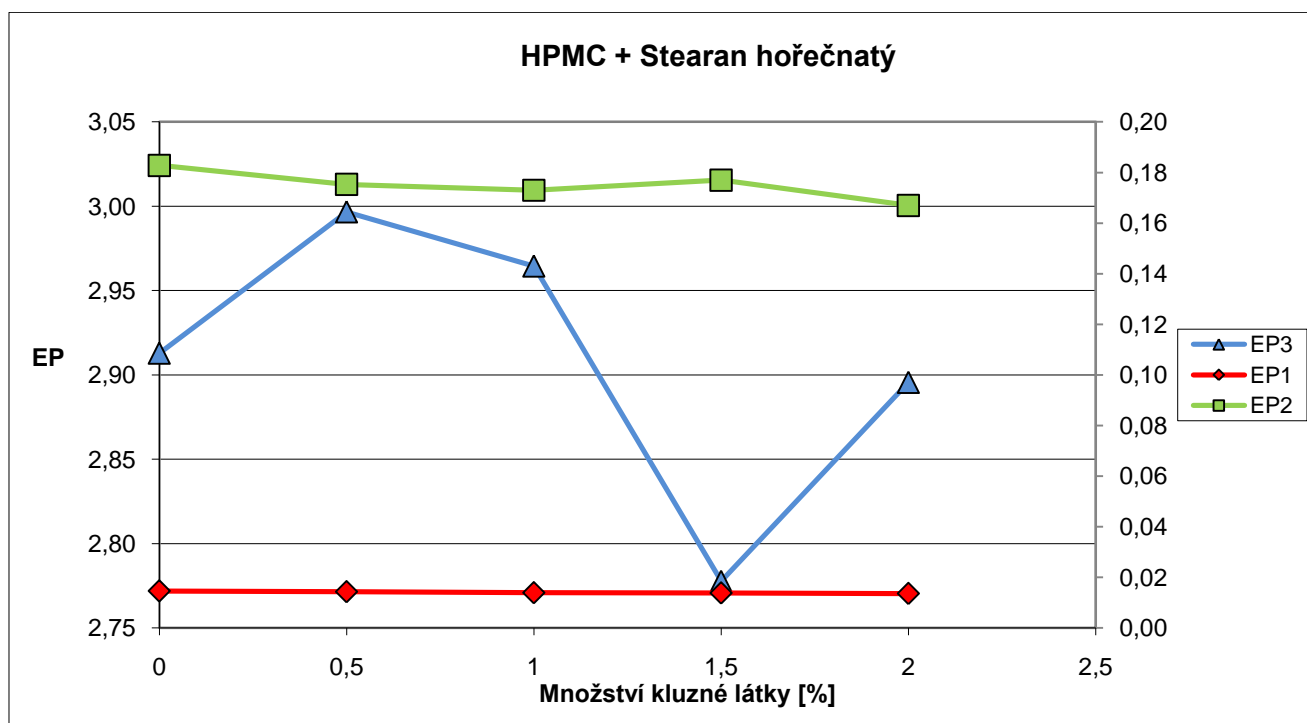
EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.28: Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **MCC**



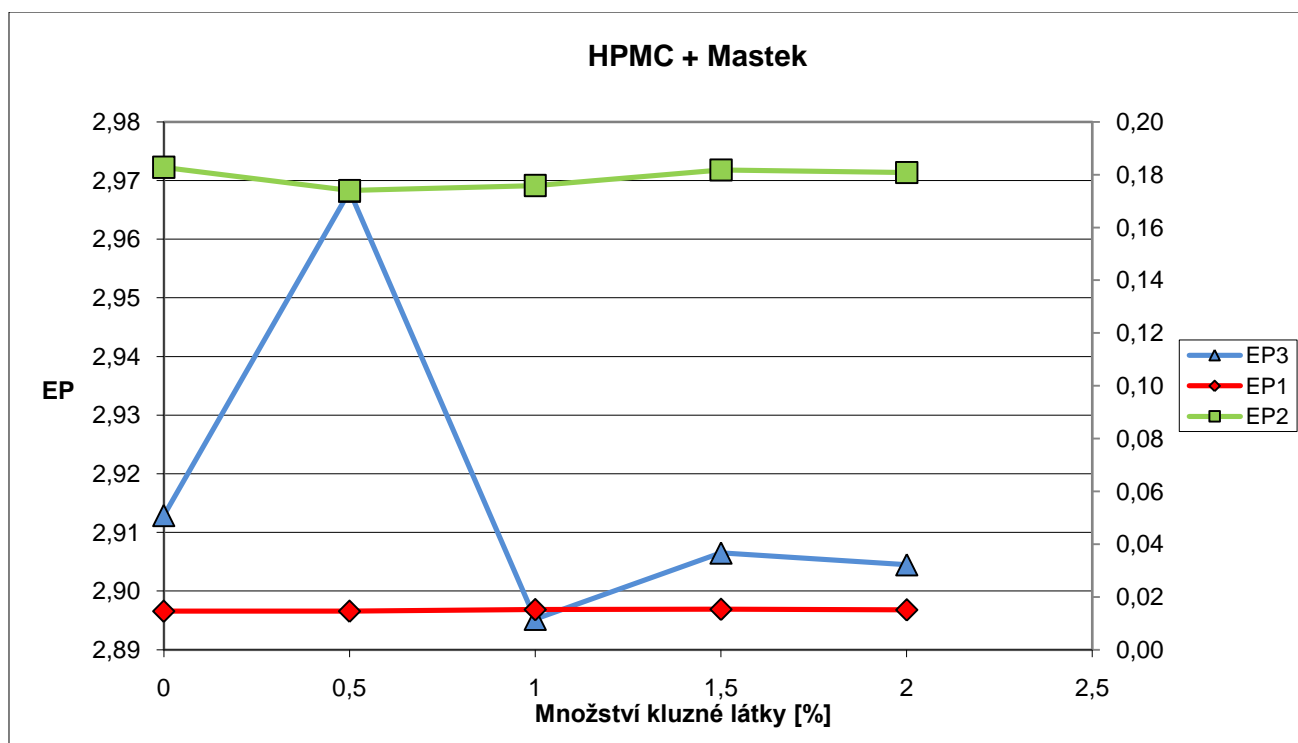
EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.29 : Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **HPMC**



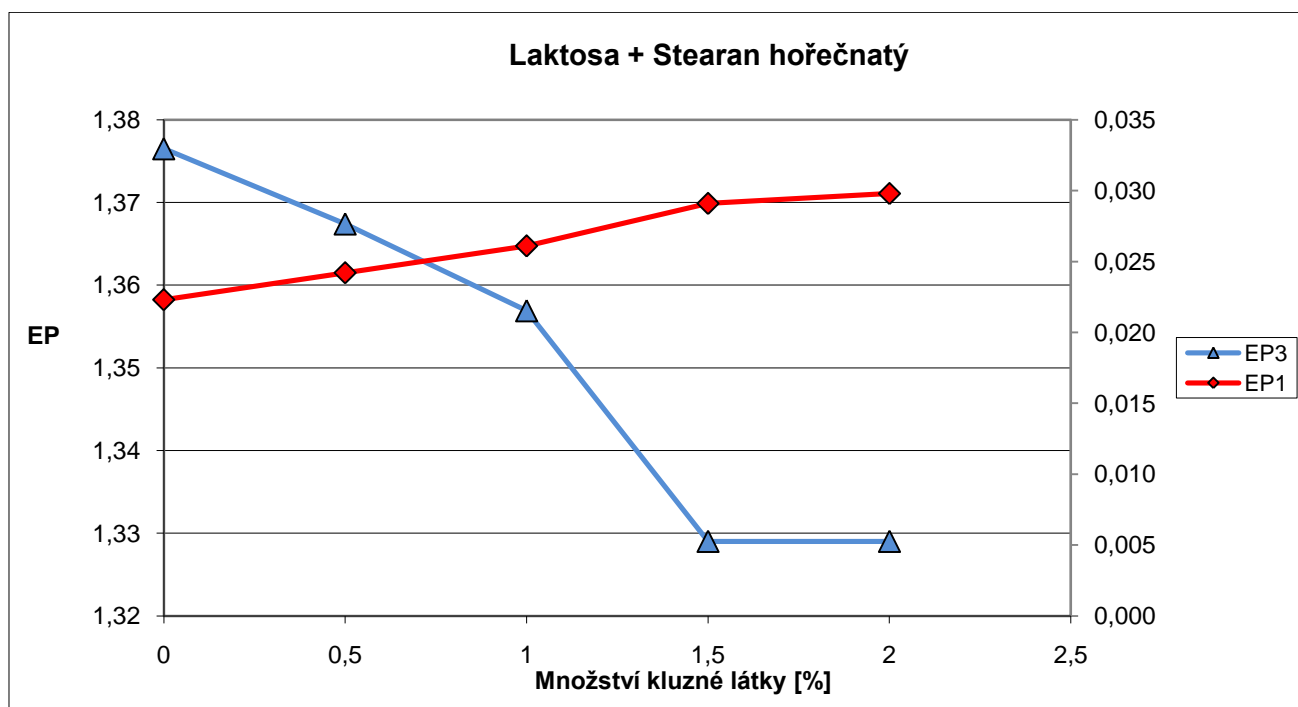
EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.30 : Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **HPMC**



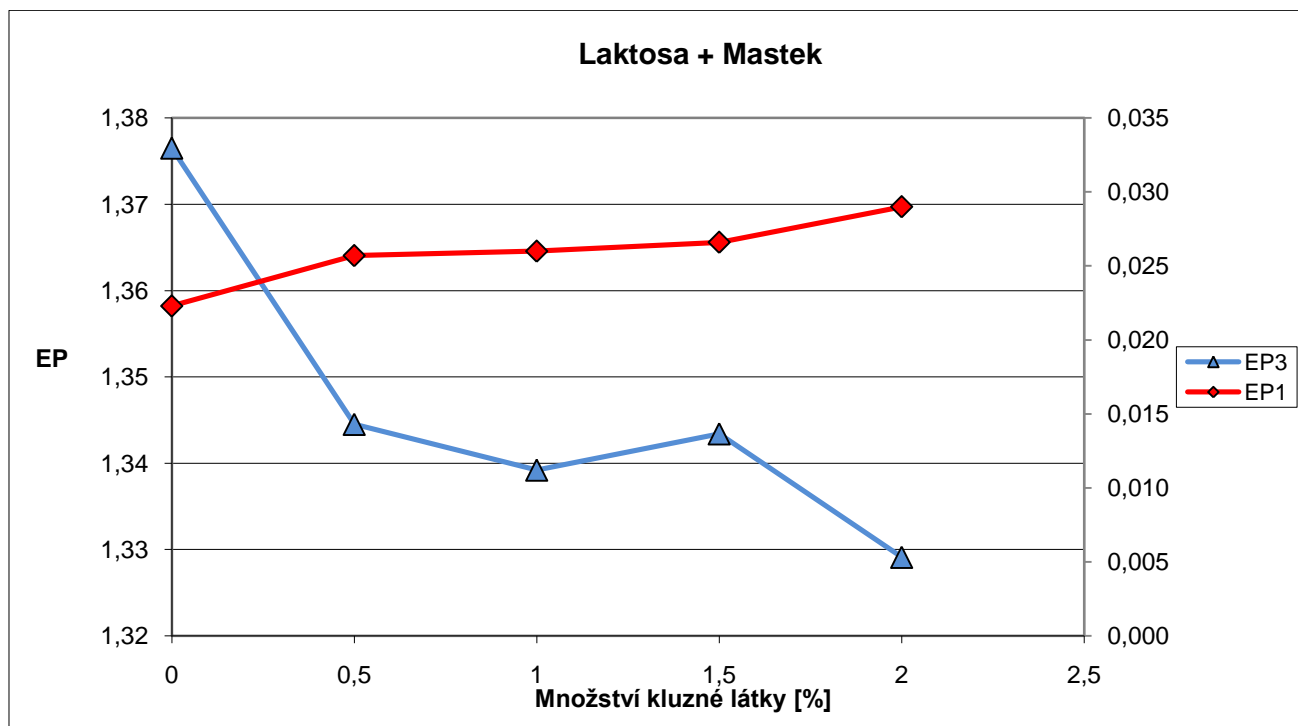
EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.31 : Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – stearanu hořečnatého pro plnivo **LAKTOSA**



EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

Graf č.32 : Závislost parametru **EP** na koncentraci kluzné látky – mastku pro plnivo **LAKTOSA**



EP₁ a EP₂ jsou na vedlejší ose

5. Diskuse

5.1. Zhodnocení hustot $D_{40\text{kN}}$ a parametru y_0

5.2. Vliv koncentrace kluzné látky na proces redukce interpartikulárních pórů

5.3. Vliv koncentrace kluzné látky na proces redukce intrapartikulárních pórů

5.4. Vliv koncentrace kluzné látky na proces redukce tuhé fáze bez pórů

5.1. Zhodnocení hustot $D_{40\text{kN}}$ a parametru y_0

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č.1-4. Při hodnocení hustoty $D_{40\text{ kN}}$ a parametru y_0 byla zjištěna vysoká variabilita výsledků. Malé množství kluzné látky neovlivnilo dané parametry.

5.2. Vliv koncentrace kluzné látky na proces redukce interpartikulárních pórů

Parametr A_{R1} představuje objemovou redukci interpartikulárních pórů. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č.41-44 a v grafech č.1-8. S rostoucí koncentrací kluzné látky od 0 do 0,5% dochází ke snižování daného parametru A_{R1} . Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky od 0,5 do 2% rovněž docházelo ke snižování parametru A_{R1} . Výjimkou byla mikrokrytalická celulósa, u které v rozsahu koncentrací kluzné látky od 0,5 do 2% docházelo ke zvýšení parametru A_{R1} . Příčinou zjištěného stavu je při použití kluzné látky nižší celkový objem tabletoviny v matrici zmenšený o část interpartikulárního vzduchu. Anomální chování bylo zjištěno pouze u mikrokrytalické celulosy v rozsahu koncentrace kluzné látky od 0,5 do 2%, kdy místo poklesu parametru A_{R1} došlo ke zvyšování daného parametru. Zvýšení mohlo být způsobeno tvorbou aglomerátu kluzné látky, a tím došlo ke zhoršení sypaných vlastností.

Dále hodnoty LT_1 jsou uvedeny v tabulkách č.45-48 a v grafech č.9-16. Hodnoty energie E_1 jsou uvedeny v tabulkách č.49-52 a v grafech č.17-24. Hodnoty energie EP_1 jsou uvedeny v tabulkách č.53-56 a v grafech č.25-32. Při hodnocení parametrů LT_1 , E_1 a EP_1 bylo zjištěno, že koncentrace kluzných látek nemá vliv na výše uvedené parametry u hydroxypropylmethylcelulosy. U laktosy se s rostoucí koncentrací kluzné látky uvedené parametry zvyšují. To znamená, že s rostoucí koncentrací kluzné látky se daný proces zpomaluje. U dalších dvou studovaných látek, a to u celulosy a mikrokrytalické celulosy, při vzrůstu koncentrace kluzných látek od 0 do 0,5% se hodnoty uvedených parametrů snižují nebo stagnují a v rozsahu koncentrace kluzné látky od 0,5 do 2% dochází ke vzrůstu uvedených parametrů. Obecně se dá předpokládat, že se zvyšováním koncentrace kluzné látky dojde ke zrychlování daného procesu, což se v plné míře prokázalo u celulosy, mikrokrytalické celulosy a hydroxypropylmethylcelulosy. Dále při vyšších koncentracích kluzné látky vytvoří kluzné látky aglomeráty, které zpomalují daný proces.

5.3. Vliv koncentrace kluzné látky na proces redukce intrapartikulárních pórů

Parametr A_{R2} představuje redukci intrapartikulárních pórů a vyskytuje se pouze u polymerních látek. Hodnoty A_{R2} jsou uvedeny v tabulkách č.41-44 a v grafech č.1-8. U parametru A_{R2} není možno provést zobecnění pro všechny tři studované látky. Logické výsledky byly pouze u mikrokrytalické celulosy. U této látky se při vzrůstu koncentrace kluzné látky od 0 do 0,5% zvyšuje parametr A_{R2} . Naopak u celulosy tento parametr klesá. Zvyšování kluzné látky od 0,5 do 2% již parametr A_{R2} neovlivňuje.

Ostatní parametry není možno zhodnotit logickými závěry. Hodnoty parametru LT_2 jsou uvedeny v tabulkách č.45-48 a v grafech č.9-16. Hodnoty energie E_2 jsou uvedeny v tabulkách č.49-52 a v grafech č.17-24. Hodnoty parametru EP_2 jsou uvedeny v tabulkách č.53-56 a v grafech č.25-32.

5.4. Vliv koncentrace kluzné látky na proces redukce tuhé fáze bez pórů

Hodnoty A_{R3} jsou uvedeny v tabulkách č.41-44 a v grafech č.1-8. S růstem koncentrace kluzné látky se zvyšuje parametr A_{R3} . Odchylkou je pouze hydroxypropylmethylcelulosa, kde v rozmezí koncentrace kluzné látky od 0 do 0,5% dochází k poklesu parametru A_{R3} .

Hodnoty parametru LT_3 jsou uvedeny v tabulkách č.45-48 a v grafech č.9-16. Hodnoty energie E_3 jsou uvedeny v tabulkách č.49-52 a v grafech č.17-24. Hodnoty EP_3 jsou uvedeny v tabulkách č.53-56 a v grafech č.25-32. U celulosy, mikrokrytalické celulosy a hydroxypropylmethylcelulosy se s přidavkem kluzné látky zvyšuje energie E_3 a parametr LT_3 . To znamená, že se dané procesy prodlužují. U laktosy se hodnoty parametru E_3 snižují a LT_3 zvyšují.

6. Závěr

Z výsledků této práce vyplývají následující závěry:

1. Zjištěné hodnoty hustoty $D_{40\text{ KN}}$ a parametru y_0 u studovaných látek jsou vysoce variabilní. Malé množství kluzné látky neovlivnilo tyto parametry.

2. Hodnocení procesu redukce interpartikulárních pórů:

S rostoucí koncentrací kluzné látky od 0 do 0,5% dochází ke snižování parametru A_{R1} . Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky od 0,5 do 2% dochází také ke snižování parametru A_{R1} . Výjimkou byla mikrokrystalická celuloza, u které v rozsahu koncentrací kluzné látky od 0,5 do 2% docházelo ke zvýšení parametru A_{R1} . Bylo zjištěno, že koncentrace kluzné látky nemá vliv na parametry LT_1 , E_1 a EP_1 u hydroxypropylmethylcelulosity. U laktosy se s rostoucí koncentrací kluzné látky uvedené parametry zvyšují. U celulosity a mikrokrystalické celulosity se v rozsahu koncentrace kluzné látky od 0 do 0,5% hodnoty uvedených parametrů snižují nebo stagnují a v rozsahu koncentrace kluzné látky od 0,5 do 2% se hodnoty zvyšují.

3. Hodnocení procesu redukce intrapartikulárních pórů:

Pro parametry A_{R2} , LT_2 , E_2 a EP_2 není možno provést zobecnění pro všechny tři studované látky

4. Hodnocení procesu redukce tuhé fáze bez pórů:

S růstem koncentrace kluzné látky se zvyšuje parametr A_{R3} . Výjimkou je pouze hydroxypropylmethylcelulosa, kde v rozsahu koncentrací kluzné látky od 0 do 0,5% dochází k poklesu parametru A_{R3} . Bylo zjištěno, že u nativní celulosy, mikrokrytalické celulosy a hydroxypropylmethylcelulosy se s přidavkem kluzné látky zvyšuje energie E_3 a parametr LT_3 . U laktosy se hodnoty parametru E_3 snižují a LT_3 zvyšují. Stearan hořečnatý a mastek mají stejný vliv na parametry lisovacího procesu.

7. Abstrakt

Rigorózní práce se zabývá studiem vlivu kluzných látek na parametry rovnic lisování. Parametry rovnic lisování slouží k charakterizaci lisovaného materiálu a ke studiu mechanismu lisovacího procesu.

V teoretické části jsou popisovány nejpoužívanější rovnice lisování. Dále jsou rozebírány faktory, které ovlivňují parametry rovnic lisování (například: velikost částic, typ látky, rychlost lisování).

Cílem experimentální práce bylo prokázat vliv kluzných látek na parametry rovnic lisování. Jako kluzné látky byly použity stearan hořčnatý a mastek. Lisovací proces lze hodnotit pomocí parametrů A_R , LT , E , EP . Pro výpočet parametrů pro polymerní látky na bázi celulosy byla použita trojexponenciální rovnice. Pro krystalické látky byla použita dvojexponenciální rovnice.

Výsledky prokázali, že obě kluzné látky měli stejný vliv na parametry rovnic lisování.

Abstract

The rigorous assignment engages in impact of skid substances on parameters of compression equations. Parameters of compression equations are used for compressed material characteristic and for study of compression process mechanism.

The mostly used compression equations are described in the theoretic part. Additionally are analyzed factors, which have influence to the parameters of compression equations. (For example: particles size, material type, compression speed)

Target of experiment was to prove influence of skid substances to parameters of compression equations. As a skid substances has been used magnesi stearat and talc. Compression process is possible to evaluate through parameters A_R , LT , E , EP . For calculation of polymers on cellulose basis the three – exponential equation has been used. For crystalline substances two – exponential equation has been used.

Final results prove that both skid substances had same impact to parameters of compression equations.

8. Literatura

- 1.) HERSEY, J.A., REES, J.E.: The effect of particle size on the consolidation of powders during compaction. *Pharm.Research*, 1970, s.1-8.
- 2.) DJURIC, M., MARINKOVIC-NEDUČIN, R., RANOGAJEC, J., RADEKA, M.: Particle size range as a factor influencing compressibility of ceramic powder. *Ceramics Int.*, 21, 1995, s.227-230.
- 3.) FERRERO, C., JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R.: The influence of carbohydrate nature and drying methods on the compaction properties and pore structure of new methyl methacrylate copolymers. *Int.J.Pharm.*, 248, 2002, s.157-171.
- 4.) LIN, C.W., CHAM, T.M.: Compression behavior and tensile strength of heat-treated polyethylene glycols. *Int.J.Pharm.*, 118, 1995, s.169-179.
- 5.) KURT, A.O., DAVIES, T.J.: A study of compaction of metal powders. University of Manchester., 1996, s.493- 506.
- 6.) NICOLAS, V., CHAMBIN, O., ANDRES, C., ROCHAT-GONTHIER, M.H., POURCELOT, Y.: Preformulation: Effect of moisture content on microcrystalline cellulose (Avicel PH-302) and its consequences on packing performances. *Drug Devel.Ind.Pharm.*, 25, 1997, s.1137-1142.
- 7.) SONNERGAARD, J.M.: Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models. *Eur.J.Pharm.Sci.*, 11, 2000, s.307-315.
- 8.) KOCHHAR, S.K., RUBINSTEIN, M.H., BARNES, D.: The effects of slugging and recompression on pharmaceutical excipients. *Int.J.Pharm.*, 115, 1995, s.35-43.
- 9.) HABIB, Y.S., AUGSBURGER, L.L., SHANGRAW, R.F.: Production of inert cushioning beads: effect of excipients on the physicomachanical properties of freeze-dried beads containing microcrystalline cellulose produced by extrusion-spheronization. *Int.J.Pharm.*, 233, 2002, s.67-83.

- 10.) KÜHL,P., MIELCK,J.B.: Tableting of pellet- matrix systems: ability of parameters from dynamic and kinetic models to elucidate the densification of matrix formers and of pellets.
- 11.) Horisawa,E., Danjo,K., Sunada,H.: Influence of granulating method on physical and mechanical properties,compression behavior, and compactibility of lactose and microcrystalline cellulose granules. *Drug.Dev.Int.Pharm.*, 26, 2000, s.583-593.
- 12.) KIEKENS,F., DEBUNNE,A., VERVAET,C., BAERT,L., VANHOUTTE,F., ASSCHE,I.V., MENARD,F., REMON,J.P.: Influence of the punch diameter and curvature on the yield pressure of MCC-compacts during Heckel analysis. *Eur.J.Pharm.Sci.*, 22, 2004, s.117-126.
- 13.) GUO,M., MULLER,F.X., AUGSBURGER,L.L.: Evaluation of the plug formation process of silicified microcrystalline cellulose. *Int.J.Pharm.*, 233, 2002, s.99-109.
- 14.) PERALES,M.C.M., RUIZ,A.M., ANTEQUERA,M.V.V., BALLESTEROS,M.R.J.C. : Constant compression- decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct copression. *Int.J.Pharm.*, 132, 1996, s.183-188.
- 15.) NOKHODCHI,A., FORD,J.L., ROWE,P.H., RUBINSTEIN,M.H.: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grade sof hydroxypropylmethylcellulose 2208. *Int.J.Pharm.*, 129, 1996, s.21-31.
- 16.) ŘEHULA,M., RYSL,T.: Charakterizace mikrokystalických celulos parametry exponenciální rovnice lisování. *Čes.slov.Farm.*,57, 2008, s.165-169.